Margot Albus

Medikamentöse Beeinflussung autonomer Reaktionsmuster in angstinduzierenden Streßsituationen

Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Sozialwissenschaft
in der Fakultät
für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547613_0002

Margot Albus

Medikamentöse Beeinflussung autonomer Reaktionsmuster in angstinduzierenden Streßsituationen

Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Sozialwissenschaft
in der Fakultät
für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

1984

Gedruckt mit Genehmigung
der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Universität Tübingen

Hauptberichterstatter: Prof. Dr. Niels Birbaumer
Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr.Wolfgang Larbig
Dekan: Prof. Volker Rittberger, Ph.D.
Tag der mündlichen Prüfung: 23.Juli 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1. EINLEITUNG		1
1.1.	Das Konstrukt Angst	1
1.2.	Psychophysiologische Korrelate von Angst	4
1.3.	Angst und Stress	8
1.4.	Therapieversuche bei Angst	11
1.5.	Pharmakologische Eigenschaften der Anxiolytika	16
1.5.1.	Benzodiazepine, z. B. Cloxazolam	16
1.5.2.	Beta-Rezeptoren-Blocker, z. B. Pindolol	19
1.5.3.	Kombination von Coxazolam und Pindolol	21
1.6.	Fragestellung der Untersuchung	22
2. METHODIK		25
2.1.	Versuchspersonencharakteristik	25
2.2.	Gerätekonfiguration	28
2.3.	Unabhängige Variablen	31
2.3.1.	Gruppenaufteilung und Medikamentenbedingungen	31
2.3.2.	Situationsbedingungen	32
2.3.2.1.	Lärm	32
2.3.2.2.	Kopfrechnen	33
2.3.2.3.	Zählen	34
2.3.2.4.	Ergometer	34
2.3.2.5.	Ruhephasen	35
2.3.2.6.	Venenpunktion	35
2.4.	Abhängige Variablen	36
2.4.1.	Subjektive Beurteilungsinstrumente	36
2.4.1.1.	Schätzskala zur Beurteilung der Reizqualitäten	36
2.4.1.2.	Einschätzung der Medikamentenwirkung und des Gesamtversuchs durch die Eigenschaftswörterliste (EWL-K)	37
2.4.2.	Physiologische Parameter	39
2.4.2.1.	Elektromyogramm (EMG)	40

Seite

2.4.2.2. Elektrodermale Aktivität (EDA) 41
2.4.2.3. Fingerpulsamplitude (FPA) 43
2.4.2.4. Herzfrequenz 44
2.4.2.5. Pulswellengeschwindigkeit (PWG) 45
2.5. Untersuchungsablauf 47
2.6. Auswertung 49
2.6.1. Artefakterkennung und -eliminierung 49
2.6.2. Variableneliminierung 50
2.6.3. Graphische Darstellung aller Variablen jeder einzelnen Versuchsperson 51
2.6.4. Missing-Data-Suche und -Ersetzung 54
2.6.5. Mittelwertberechnung und graphische Darstellung der Mittelwertsverläufe pro Gruppe 55
2.6.6. Auswahl des Datenmaterials 56
2.6.7. Statistische Analyse der stressorinduzierten und medikamenteninduzierten Änderungen der physiologischen Parameter 59

3. ERGEBNISSE 61

3.1. Persönlichkeitsprofile der Probanden der vier Gruppen 61
3.2. Subjektive Beurteilungsmaße 61
3.2.1. Situationsbewertung 61
3.2.2. Eigenschaftswörterliste (EWL) 64
3.3. Statistische Analysen der physiologischen Parameter 74
3.3.1. Elektromyogramm (EMG) 74
3.3.2. Fingerpulsamplitude (FPA) 78
3.3.3. Hautleitreaktion (HLR) 79
3.3.4. Hautleitwert (HLW) 84
3.3.5. Herzfrequenz (HFQ) 89
3.3.6. Pulswellengeschwindigkeit (PWG) 97

Seite

4. DISKUSSION 105

4.1. Subjektive Beurteilung der Stimulationsbedingungen 105

4.2. Einschätzung der Medikamentenwirkung und des Gesamtversuchs durch die EWL 107

4.3. Situationsspezifische physiologische Reaktionsmuster 110

4.4. Medikamentöse Beeinflussung der autonomen Belastungsmuster in den unterschiedlichen Situationsbedingungen 115

5. ZUSAMMENFASSUNG 127

6. LITERATURVERZEICHNIS 130

7. ANHANG 142

1. Einleitung

1.1. Das Konstrukt Angst

Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts wurde Angst in der Philosophie als ein im wesentlichen den negativen Seinsbereichen menschlichen Wesens zuzuordnendes Phänomen betrachtet (Bengesser, 1977). Erst durch Søren Kierkegaards Werk " Begrebet Angest " (1844, 1965) wurde Angst zu einem der genaueren philosophischen Erörterung würdigen Phänomen gemacht. Grundlage der Kierkegaard'schen Interpretation von Angst ist, daß Individuation und Selbstbewußtsein (Selbstbewußtheit) notwendigerweise den Menschen frei in seinen Entscheidungen und gleichzeitig verantwortlich für seine Entscheidungen macht. Im Bewußtsein von seiner Notwendigkeit, Entscheidungen zu treffen zusammen mit den Möglichkeiten von Schuld und Fehlern liegen die Quellen der Angst (vgl. Mc Reynolds, 1975), Angst ist demzufolge eine notwendige Begleiterscheinung von zunehmender Individuation. Während innerhalb der Philosophiegeschichte Kierkegaard und im weiteren die Existenzialisten dem Phänomen Angst besondere Beachtung widmeten, das Phänomen " Angst " in der französischen Philosophie zum Kern einer Romantik des Negativen (Holz, 1958) gemacht wurde, war es innerhalb der Psychologiegeschichte die Tiefenpsychologie und insbesondere die Psychoanalyse, die sich um die Erklärung dieses Phänomens (Freud, 1926) bemühte.

Im weiteren dominierte in der Tradition von Watson (1920) sowie Mowrer (1939) eine mechanistische Angstauffassung auf dem Boden der behavioristischen Lerntheorie. Hier wurde mit der Triebtheorie der Angst von Spence und Taylor (Taylor, 1956; Spence, 1958) auch am frühesten eine gewisse theoretische Vereinheitlichung erzielt. Diese Theorie geht von den zentralen Aspekten der allgemeinen Verhaltenstheorie Hulls (1943) aus, daß die Stärke aller habits, die in einer bestimmten Situation aktiviert werden, sich multiplikativ mit der Gesamtstärke des momentanen Triebzustandes bei der Determination der Stärke des Reaktionspotentials verbinden (Taylor, 1956). Eine entscheidende Schwäche dieser Theorie ist, daß nichts darüber ausgesagt wird, wie die " externen " Variablen, d.h. die Situationsbedingungen bei der Auslösung der emotionalen Reaktion zusammenwirken und eine persistente Reaktion hervorrufen können. Einen Lösungsversuch hinsichtlich des Problems der Interaktion von Situations- und Personvariablen bei der Angstauslösung stellt der Ansatz von Spielberger (1966, 1972, 1975) dar. Spielberger unterscheidet zwischen Angst-Zustand (A-state), der vorübergehend ist und dessen Intensität intraindividuell variieren kann, sowie Angstdisposition (A-trait), die intraindividuell relativ stabil ist. Diese Theorie stellt bereits einen Übergang von der mechanistischen zur kognitiven Interpretation der Angst und ihrer Auswirkung auf das Verhalten dar, da impliziert wird, daß jeder externe Stimulus seine Bedeutung und damit Verhaltens-

wirksamkeit erst durch einen kognitiven Bewertungsprozeß (cognitive appraisal) erfährt. Den Ablauf dieses Prozesses determinieren neben externen Stimuli noch interne Zustände, dieser Bewertungsprozeß wiederum löst gegebenenfalls den Angstzustand oder spezifische Angstabwehrreaktionen (coping-behavior, Lazarus, 1966; Lazarus et al, 1974) aus. Während in den lerntheoretischen Ansätzen der emotionalen Reaktion ein relativ größerer Einfluß auf den Ablauf nachfolgender Reaktionen eingeräumt wird, sehen kognitive Ansätze die Hauptwirkung von selbstzentrierten gedanklichen Reaktionen ausgehen (Heckhausen, 1980; Sarason, 1975; Spielberger et al, 1978). Der entscheidende Unterschied zwischen beiden Ansätzen liegt jedoch in der Konzeptualisierung intervenierender verhaltenssteuernder Vorgänge (vgl. Krohne, 1980). Die Bestimmung der Einschätzung einer Stimuluskonfiguration durch eine Person spielt die zentrale Rolle (Schachter, 1966; Endler, 1975; Endler & Magnusson, 1976, Kendall, 1978). Darüber hinaus erweitert das Konzept des coping, das in den kognitiven Angsttheorien eine zentrale Rolle spielt, die Möglichkeiten auf der Reaktionsseite, wobei eine komplexe Beziehung zwischen coping und Bewertung angenommen wird (Krohne, 1976, 1978, 1980; Weiner,1981). Veränderungen durch externe Stimuli, die durch interne Bewertung als Bedrohung des Selbstwertgefühls (ego-threat, Spielberger, 1972) interpretiert werden und dadurch Angst auslösen, können sowohl im motorischen (z.B. durch Leistungstests), im erlebnismäßigen (z.B.

Selbstratings), als auch im physiologischen Bereich gemessen werden.

1.2. Psychophysiologische Korrelate von Angst

Als Begründer der psychophysiologischen Messungen bei Angst kann Claramontius angesehen werden (vgl. Gardiner et al, 1937), der bereits 1625 konstatierte, daß Puls und Atmung die reliabelsten Indikatoren von Emotionen darstellen. Ebenso postulierte La Chambre (1658, 1662 und 1663), daß jede Gemütserregung ihr eigenes spezifisches physiologisches Manifestationsmuster habe.

Doch so eindeutig, wie zu damaliger Zeit der Zusammenhang zwischen Emotion und pysiologischem Manifestationsmuster schien, ist dieser nicht. Zentralproblem physiologischer Emotionsmessung ist die mangelnde Kovariation zwischen physiologischer, motorisch-nonverbaler und subjektiv-verbaler Ebene. Prinzipiell ist zu sagen, daß die Kovariation umso höher ist, je stärker die motorische Aktivierung ist. Ist die Reaktion, die ausgelöst wird, schwach, wird die Diskordanz größer (Hodgson & Rachman . 1974). Da experimentell erzeugte Stimuli meist eine Reaktion mittlerer Stärke hervorrufen, ist eine relativ geringe Korrelation zwischen den 3 Ebenen zu erwarten. Des weiteren ist zu berücksichtigen, daß Angst per se auch eine diskordante Reaktion sein kann

(Birbaumer, 1977). Ein weiteres Problem bei psychophysiologischen Verfahren ist, Angstäußerungen von anderen Zuständen affektiver Erregung zu diskriminieren. Diese Aufgabe ist vor allem dadurch erschwert, daß die meisten physiologischen Funktionen in Abhängigkeit von äußeren Reizgegebenheiten starke Fluktuationen aufweisen, des weiteren Gegenregulationsmechanismen dafür sorgen, daß mit der Höhe der Ausgangswerte die Möglichkeit eines weiteren Anwachsens einer bestimmten Reaktion zunehmend beschränkt wird (Wilder, 1957). Schließlich ist noch zu berücksichtigen, daß verschiedene physiologische Funktionen bei verschiedenen Personen höchst unterschiedlich sensibel auf äußere Reize ansprechen, wobei die spezifische Reagibilität intraindividuell über die Zeit hinweg relativ konstant bleibt (Lacey, 1967). Des weiteren ergibt sich dadurch, daß es nur in den seltensten Fällen möglich ist, experimentell zuverlässig zwischen den verschiedenen Affekten zu unterscheiden, eine erhöhte Fehlervarianz bei der Ermittlung von Korrelationen über verschiedene Personen hinweg (Cohen, 1971). In diesem Zusammenhang ist auf die Experimente von Schachter (1966) zu verweisen, die demonstrierten, wie eng situative, physiologische und kognitive Variablen zusammenspielen müssen, um bestimmte Affekte, wie etwa jenen der Angst zu erzeugen.

Vorbehaltlich dieser Einschränkungen scheint einer der reliabelsten Indikatoren, der Patienten mit erhöhter Angstbe-

reitschaft von Gesunden unterscheidet, die vermehrte Spontanfluktation des Hautwiderstandes (Lader et al, 1967; Marks, 1969; Zuckerman et al, 1968) zu sein. Stärkere Unterarmdurchblutung, die als Korrelat für erhöhte Muskeldurchblutung zu sehen ist (Kelly und Walter, 1968; Kelly, 1971) , scheint ebenso Angstpatienten von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Schließlich wird von Goldstein (1964) berichtet, daß Angstpatienten signifikant höhere EMG-Ruhe-level als Gesunde aufweisen, auf akustische Stimuli stärkere Reaktionen im EMG zeigen. Raskin (1975) weist eine gestörte Habituation des Hautleitwertes bei Angstpatienten nach, Goldwater und Levis (1978) fanden diese gestörte Habituation bei ängstlichen Probanden. Angstpatienten zeigen höhere Ruhewerte in der Herzfrequenz, im systolischen Blutdruck, auf Stressoren eine geringere Reaktion als Kontrollpersonen (zitiert in Kelly, 1980, S. 114). Die Johns-Hopkins Studie ergab, daß Unterarmdurchblutung und Herzfrequenz signifikant zwischen Angstpatienten und Kontrollen differenzieren, wobei die Unterarmdurchblutung signifikant mit der Ruhe-Herzfrequenz korreliert (zit. nach Kelly, 1980). In der Maudsley-Studie (Mathews & Lader, 1971) ergab sich, daß Unterarmdurchblutung, EMG, Hautwiderstand sowie Herzfrequenz-Ruhewerte bei Angstpatienten erhöht sind, wobei die Unterarmdurchblutung mit den Angstratings signifikant korrelierte. Zusammenfassend konstatieren Beech & Perigault (1974), daß Angstpatienten ein hohes arousal, kleinere initiale Reaktionen,

geringere Habituationen zeigen und in der Reaktionsstärke gegen Ende der Aufgabenperiode ähnlich hoch wie zu Anfang sind, im Gegensatz zu Normalpersonen, die gegen Aufgabenende eine geringere Reaktionsstärke aufweisen.

Insgesamt sind die psychophysiologischen Befunde zwischen Angstpatienten und gesunden Kontrollpatienten nicht sehr zufriedenstellend, v. a. in Hinblick darauf, daß zwischen der gemessenen Persönlichkeitsvariablen " Ängstlichkeit " (trait-anxiety nach der TAMS-Skala nach Spielberger in den meisten Untersuchungen) und den physiologischen Parametern kaum positive Kovariationen aufzuweisen waren (z.B. Hodges & Spielberger, 1966). Weinstein et al, (1968) fanden keine signifikanten Korrelationen zwischen state-anxiety und HFQ bzw. HLW. Andere, gelegentlich berichtete positive Zusammenhänge wurden nur bei extrem hohem Angstniveau gefunden (z.B. Korn et al, 1972), wobei diese Befunde bereits mit dem kurzfristig induzierten Angstzustand (state-anxiety nach Spielberger) kontaminiert sind (zusammenfassend Hodges, 1976).

Aus diesen Gründen scheint es ergiebiger statt der Erfassung zeitlich stabiler interindividueller Unterschiede, Untersuchungen über aktuelle Angstzustände zur psychophysiologischen Messung von Angst durchzuführen und die dort dabei auftretenden Veränderungen zu erfassen. Am geeignetsten erwies sich zur Induktion von situativer Angst die Verwendung exter-

ner, aversiver Stimuli, d.h. von Stressoren.

1.3. Angst und Stress

Stressoren können als aversive Stimuli angesehen werden, die sowohl physiologische, motorisch-nonverbale als auch subjektiv-verbale Reaktionen verursachen.
Der Organismus reagiert auf jede intensive Stimulation im Sinne einer Aktivierung. Diese Aktivierung wurde in zahlreichen Stress-Experimenten hauptsächlich im Sinne einer erhöhten sympathischen Aktivierung beschrieben (Lader, 1976; Tyrer und Lader, 1974; Albus, 1977). In physiologischen Parametern manifestiert sich diese erhöhte Aktivierung in einer Zunahme von Hautleitwert, Herzfrequenz, Vasodilatation, EMG-Erhöhung, also Veränderungen, wie sie auch bei Angstzuständen festgestellt wurden. Angst ist unter lerntheoretischen Aspekten als ungerichtete Aktivierung bei Wahrnehmung einer Gefahr, allgemeiner ausgedrückt, eines aversiven Reizes, zu definieren. Im Unterschied zur Aktivierung bleibt Angst auf die durch die Wahrnehmung einer Gefahr ausgelösten Aktivierung beschränkt, wobei sich Angst aus der Antizipation eines hohen Aktivierungsniveau aus entwickelt, und sofort zu Furcht wird, sobald die Erregung in spezifische, sowie kognitives wie motorisches Vermeidungsverhalten kanalisiert wird (Epstein, 1972; Birbaumer, 1977). Aversive Stimuli, d.h. Stressoren sind prinzipiell dazu in der Lage, Angst sowohl bei Gesunden, als auch

Angstpatienten zu induzieren. Welche Reaktionen nun in welchen Situationen auftreten, ob sie als Angst klassifiziert werden oder nicht und zu welchen Reaktionen diese ihrerseits wiederum führen, ist sicherlich mit eine Funktion der früheren Erfahrungen des Individuums (Cohen, 1971). Daneben ist noch zu bedenken, daß neben der Fähigkeit eines bestimmten Stressors, bestimmte Reaktionen auszulösen (Stimulusspezifität, Lacey, 1967) Individuuen unterschiedlich auf einen identischen Stressor reagieren (Individualspezifität).
Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein gegebener Stressor Angst auszulösen vermag, steigt mit der Bedrohlichkeit des Reizes sowie mit der zunehmenden Unmöglichkeit, aktive Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Ein Stressor, der diese Voraussetzungen erfüllt und als " klassischer " Angstinduktor angesehen werden kann, ist die Androhung eines Elektroschocks. Hierbei konnte bei gesunden Kontrollpersonen gezeigt werden, daß während der Instruktion eine Akzeleration der HFQ, kurz vor und während des Schocks eine Dezeleration auftrat (Deane, 1969), wobei Personen, die in der Antizipationsphase eine stärkere Zunahme der HFQ aufwiesen, höhere Werte in den subjektiven Angstratings zeigten (Hodges & Spielberger, 1966). Snortum und Wilding (1971) zeigten, daß Angstscores und HFQ signifikant höher für " sensitizers " als für " repressors " waren und parallel als Funktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schocks zunahmen. Katkin (1966) wies nach, daß

die Gruppe mit hoher affektiver Beteiligung nach Applikation eines Elektroschocks langsamer zum HLW-Ruhelevel zurückkehrte als die Vergleichsgruppe mit niedriger affektiver Beteiligung. In einer Untersuchung, in der Reden vor einer Gruppe als angstinduzierender Stressor verwendet wurde, wurde ebenso eine starke HFQ-Zunahme sowie eine Zunahme der subjektiven Angstratings verzeichnet (Sommerville et al, 1971). Eine weitere Stress-Situation, die als bedrohlich und angstauslösend erlebt wird, stellt Kopfrechnen dar. Kelly (1966) wies dabei eine Verdoppelung in den subjektiven Angstscores, begleitet von HFQ-,systolischer Blutdruckerhöhung sowie Erhöhung der Muskeldurchblutung nach. Blair et al (1959) erzielten durch eine Kopfrechenaufgabe ebenso eine hochsignifikante Erhöhung der Muskeldurchblutung, die mit Erhöhung des subjektiven Angstausmaßes korreliert. Bonelli et al (1979) wies ebenso beim Rechnen eine HFQ-Erhöhung nach, die durch Beta-Blocker reduziert werden konnte. Danielsen et al (1975) untersuchte den Einfluß von Diazepam auf HFQ und HLR in der Kopfrechensituation. Insgesamt läßt sich sagen, daß experimentell induzierte Angst in gesunden Kontrollpersonen ähnliche physiologische Veränderungen hervorruft, wie sie bei Angstpatienten gefunden werden. Ausmaß physiologischer Änderungen bei angstinduzierenden Situationen sowie deren Veränderungen über die Zeit bei derselben Person können andererseits zur Therapiekontrolle von Angstpatienten verwendet werden.

1.4. Therapieversuche bei Angst

Von den psychophysiologisch orientierten Methoden, die bisher zur Therapie sowohl von phobischen, als auch diffusen Ängsten angewandt worden sind, ist die systematische Desensibilisierung nach Wolpe (1958) bisher die am weitesten verbreitete Behandlungsmethode. Bei Probanden mit Sprechängsten zeigte die Gruppe, die mit systematischer Desensibilisierung therapiert wurde, im Vergleich zur Gruppe mit Placebobehandlung die größte Reduktion autonomer Veränderungen (Paul, 1966), wobei bei derartigen Therapiestudien gezeigt werden konnte, daß sich die subjektive Angstbeurteilung am schnellsten bessert, autonome Reaktionen, dabei v. a. die Herzfrequenzerhöhung bei Darbietung angstbesetzter Stimuli, therapieresistenter sind, länger fortbestehen (Borkovec, 1974; Tunner, 1975). Systematische Desensibilisierung ist als effiziente Methode zur Reduktion von Ängsten anzusehen (Lazovic & Lang, 1960; Lang & Lazovic, 1963 ; Davison, 1968). Bei Therapieverlaufsuntersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß Angst einen Anstieg der sympathischen Aktivität hervorruft, wiederholte Darbietung eines Angstreizes zur Reduktion der sympathischen Aktivität führt, wobei die sympathische Aktivität linear mit der Höhe der Hierarchieposition eines items ansteigt, ebenso wie die verbalen Angstäußerungen. Hinsichtlich der Prädiktion des Therapieverlaufes konnte gezeigt werden, daß Probanden mit der höchsten HFQ-Akzeleration

bei Darbietung eines angstbesetzten Stimulus die größte Angstreduktion während der Therapie zeigen, des weiteren eine Konsonanz zwischen verbalen Aussagen und autonomer Aktivierung prognostisch günstig sind (Birbaumer, 1977). Neben der Desensibilisierung weisen auch flooding oder exposure training, in denen Patienten ohne Erstellung einer Angsthierarchie angstbesetzten Situationen ausgesetzt werden, gute Therapieergebnisse auf (Rachmann, 1966; Wolpin & Raines, 1966; Hogan & Kirchner, 1968; Boulougouris, Marks & Marset, 1971), wobei bei diesen Untersuchungen ein zu kurzes followup zu bemängeln ist.

Der Versuch, Biofeedback bei Angststörungen anzuwenden, z. B. mittels Herzfrequenz- (Lutzenberger et al, 1977; Gatchel et al, 1977) oder EEG-feedback (Garret & Silver, 1976; Hardt & Kamiya, 1978; Rice & Plotkin, 1980) oder HLW (Gelder et al, 1973, Javel & Denholtz, 1975) oder Hauttemperatur (Sargent et al, 1973; Bloom et al, 1976; Burish & Horn, 1979).zeigen bisher lediglich zweifelhafte Effektivität, wobei die meisten zitierten Untersuchungen im Vergleich zu Verfahren mit systematischer Desensibilisierung keine kontrollierten klinischen Studien sind. Nach den bisher vorliegenden Daten scheint am effektivsten Biofeedback mittels EMG des M. frontalis zu sein (Raskin et al, 1980; Kappes & Michaud, 1978; Miller et al, 1978; zusammenfassend siehe Rice & Blanchard, 1982).

Sowohl Therapieverfahren mit systematischer Desensibilisierung als auch mittels Biofeedback sind zeit- und personalintensiv, daher nur auf eine relativ geringe Anzahl von Patienten beschränkt. Im Gegensatz dazu ist die Applikation von Medikamenten weder zeit- noch personalaufwendig. Daher verwundert es nicht, daß die Pharmakotherapie bei Angstpatienten weiten Raum einnimmt, wobei neben den klassischen Anxiolytika wie Tranquilizer und Beta-Blocker auch Antidepressiva, Monaminoxidase-Inhibitoren, Neuroleptika und Barbiturate verwendet werden (Kelly, 1980; Nies et al, 1982; Pitts and Allen, 1982). Mehrere kontrollierte Vergleichsstudien mit einer Placebogruppe weisen darauf hin, daß MAO-Inhibitoren speziell bei Patienten mit Agoraphobie die Angstsymptomatik bessern (Solyom et al, 1973; Sheehan et al, 1980; Tyrer et al , 1980). Deren Wirksamkeit wird darauf zurückgeführt, daß durch den MAO-Inhibitor die ZNS-Spiegel des inhibitorischen Neurotransmitters Gammaaminobuttersäure (GABA) erhöht werden (Manyam et al, 1980), wobei von der Gammaaminobuttersäure angenommen wird, daß sie eine Rolle in der zentralen Verarbeitung von Angst spielt (Nies et al, 1982). Des weiteren wurden zur Therapie von Angstpatienten Neuroleptika verwandt, wobei eine der effizientesten Substanzen Flupenthixol zu sein scheint, das in einem Doppelblindvergleich mit dem Antidepressivum Amitriptilin sowohl hinsichtlich der antidepressiven als auch anxiolytischen Wirkung Ami-

tryptilin überlegen war (Young et al, 1976). Die anxiolytische Wirkung der Neuroleptika dürfte wohl hauptsächlich auf deren sedierenden Komponente im niedrigen Dosisbereich zurückzuführen sein, wobei sicherlich Zurückhaltung bei der Applikation von Neuroleptika aufgrund deren Nebenwirkungen auf das extrapyramidale System geboten ist. Zu diskutieren ist deren Anwendung, wenn Barbiturat- oder Tranquilizerabhängigkeit in der Vorgeschichte des Patienten zu verzeichnen ist. Neben diesen Medikamenten spielen in der medikamentösen Angsttherapie Tranquilizer und dabei vor allem Benzodiazepine sowie Beta-Blocker eine zentrale Rolle. Eine Vielzahl von Untersuchungen demonstrierte die Überlegenheit von Tranquilizern in der Behandlung von Angst, sowohl gegenüber einer Placebogruppe als auch gegenüber anderen Medikamentengruppen (Shader & Greenblatt, 1975; Rickels, 1977; Cole, 1978; Solomon & Hart, 1978). Des weiteren sind Therapieerfolge bei Angstpatienten unter Applikation von Beta-Blockern berichtet (Tyrer & Lader, 1974; Johnson et al, 1976; Tanna et al, 1977), wobei Beta-Blocker hinsichtlich subjektiv beurteilter Ängstlichkeit im Vergleich zu Tranquilizern schlechter abschnitten. Andererseits reduzieren Beta-Blocker spezifisch die autonomen Reaktionen, d.h. die somatischen Symptome von Angst, bewirken wenig oder keine Sedierung, verursachen keine Nebenwirkungen, weisen kein Mißbrauchspotential auf.

Den meisten pharmakologischen Studien haftet - ebenso wie den Studien hinsichtlich der Effizienz von Biofeedback oder Psychotherapieverfahren - der Mangel von häufig fehlenden längerfristigen follow-up-Untersuchungen an. Die Erfolgsquoten von Pharmakotherapie entsprechen in etwa denen, wie sie bei Psychotherapie berichtet werden (Klein, 1979). Dies ist jedoch nur mit Vorbehalt zu konstatieren, da Smith & Glass (1977) herausfanden, daß die durchschnittliche Differenz zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ungefähr 2/3 der Standardabweichung beträgt. Luborsky et al (1975), die die Effekte von Psychotherapien und psychopharmakologischen Therapien verglichen, schlußfolgerten, daß psychopharmakologische Therapien bessere Ergebnisse zeigten. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß Malan et al (1968) fanden, daß bei einem 2 bis 8-jährigen follow-up von 45 unbehandelten Angstpatienten, 51 % der Patienten sich besserten, wobei nur 2 % Fortschritte in Hinblick auf größere Einsichtsfähigkeit in die die Angstsymptomatik verursachende und unterhaltende Psychodynamik zeigten. Hinsichtlich dieser relativ unbefriedigenden psychotherapeutischen und psychopharmakologischen Therapieerfolge stellt sich im weiteren die Frage, wie effektiv die Kombination zwischen Psychotherapie und psychopharmakologischer Therapie ist. Luborsky et al (1975), Roth et al (1974) sowie Klein (1979) verglichen die Besserungsrate bei Psychotherapie oder psychopharmakolo-

logischer Therapie mit der Besserungsrate bei einer Kombination von Psychotherapie und psychopharmakologischer Therapie anhand von 16 Studien. Zusammenfassend ist zu konstatieren, daß die panische Angstkomponente und dies vor allem bei Agoraphobien am besten medikamentös beeinflußt werden kann, während die antizipatorische Angst und Phobien - obwohl ebenfalls gebessert durch Tranquilizer - am besten durch Psychotherapie behandelt werden kann. Insgesamt ergibt sich eine Überlegenheit der Kombination von Psychotherapie und psychopharmakologischen Therapie gegenüber Psychotherapie und Pharmakotherapie alleine.

1.5. Pharmakologische Eigenschaften der Anxiolytika

1.5.1. Benzodiazepine, z.B. Cloxazolam

Seit ihrer Synthese zu Beginn der sechziger Jahre gelten die Benzodiazepine als Medikamente der Wahl zur Behandlung von ängstlichen Syndromen (Sternbach, 1980). Grundstruktur dieser Anxiolytika bildeten die 1,4,Benzodiazepine (Librium, Valium). Im weiteren erfolgte die Synthese weiterer Anxiolytika, die äquivalente anxiolytische Wirkungen mit geringeren muskelrelaxierenden und sedierenden Nebenwirkungen zeigten wie Oxalo-1,4-Benzodiazepine, z.B. Cloxazolam (Miyadera et al, 1971). Aufgrund ihrer suffizienten anxiolytischen, sedierenden, mus-

kelrelaxierenden sowie antikonvulsiven Eigenschaften bei gleichzeitig niedriger Toxizität fanden die Benzodiazepine ein immer größeres Anwendungsgebiet, des weiteren ist ihr Abhängigkeitspotential im Vergleich zu den früher verwendeten Barbituraten geringer (Lader, 1976; Kielholz, 1971). Fabre & Harris (1975) errechneten, daß von 1960 bis 1975 lediglich ein gesicherter Fall von Abhängigkeit auf 5-Millionen Patientenmonate zu verzeichnen war, wobei die Inzidenz von Abhängigkeit seit 1970 angeblich abnehmend ist (Ward, 1980). Andererseits ist gerade in letzter Zeit eine Zunahme von Berichten über sowohl physische als auch psychische Abhängigkeit von Benzodiazepinen zu verzeichnen . Winokur et al (1980),Petursson & Lader(1981 a), Pe tursson & Lader (1981 b) konnten in einer Doppelblindstudie an 16 Patienten, die über lange Zeit unter Benzodiazepin-Therapie standen, zeigen, daß akute Entzugssymptome mit Angst, Dysphorie, Schlaf- und Appetenzstörungen auftreten, die sich nach 2 Wochen zurückbildeten (zusammenfassend siehe Schöpf, 1983). Des weiteren ist tierexperimentell erwiesen, daß Benzodiazepine bei chronischer Applikation in hohen Dosen nach Absetzen Absetzphänomene hervorrufen, die Rückschlüsse auf körperliche Abhängigkeit erlauben (Marks, 1978). Die am meisten referierte Untersuchung bei Menschen ist jene von Hollister (1961), der Patienten über 1 bis 7 Monate einer extrem hohen Dosis von Chlordiazepoxyd (100 bis 600 mg/Tag) aus-

setzte und bei plötzlichem Absetzen Entzugssymptome, teilweise sogar Entzugskrämpfe induzierte. Wenn körperliche Abhängigkeit in Zusammenhang mit Benzodiazepinen auftritt, scheint diese meist mit multiplem Drogenabusus kombiniert zu sein (Svenson & Hamilton, 1966; Boston Coll aborative Progr., 1973; Greenblatt & Shader, 1974). Unbestritten ist ein zentraler Wirkmechanismus der Benzodiazepine. Le Fur (1979) konnte zeigen, daß Cortisolerhöhung im Plasma bei gestressten Ratten durch Benzodiazepine inhibiert wird, dies ist auf zentralen Wirkungsmechanismus zurückzuführen, da Diazepam die Cortisolerhöhung im Plasma durch ACTH nicht blockierte und ebenso keinen Effekt auf die Basalwerte der Corticosteroide zeigte. Benzodiazepinbindungsstellen, die wahrscheinlich Teil des GABA-Benzodiazepin-Rezeptorkomplexes sind (Supavilai & Karobath, 1980), diese wiederum in Interaktion mit dem Chloridionenkanal zu stehen scheinen (Costa et al, 1979), sind im gesamten Cortex vorhanden (Braestrup & Squires, 1978). Ihre bevorzugte Lokalisation scheint im Cerebellum und hier im Bereich der Golgi-Zellen zu sein (Möhler et al, 1980). Inwieweit alle Effekte der Benzodiazepine durch Bindung an Benzodiazepinrezeptoren zu erklären sind, oder ob nur sedative und antikonvulsive Fähigkeiten der Benzodiazepine damit korrespondieren (vgl. Le Fur, 1979), ist derzeit ungeklärt.

1.5.2. Beta-Rezeptoren-Blocker, z. B. Pindolol

1948 wurde das alpha-beta-Rezeptorenkonzept von Ahlquist eingeführt, schließlich von Moran & Perkins (1958) die beta-blockierende Wirkung von Dichlorisoprenalin entdeckt. 1962 stand mit Pronethalol der erste komerziell verfügbare Beta-Rezeptorenblocker zur Verfügung (Black & Stephenson, 1962). Im weiteren erfolgte die Einführung immer neuer Beta-Rezeptorenblocker mit unterschiedlichen pharmakologischen Profilen. Jeder Beta-Rezeptorenblocker kann zusätzlich zu seiner beta-blockierenden Wirkung eine intrinsische adrenerge Wirkung (ISA) und/oder eine unspezifische Membranaktivität besitzen sowie organselektiv wirken (vgl. Lydtin & Lohmöller, 1977).

Pindolol (Visken) zählt zu den nicht kardio-selektiven Beta-Rezeptorenblockern mit intrisischer Aktivität (Bonelli, 1979). Das Charakteristische einer Beta-Rezeptoren-Blockade liegt nun darin, daß die Wechselwirkung des blockierenden Pharmakons mit dem Rezeptor reversibel ist und eine Konzentrationssteigerung des Agonisten im Sinne des Massenwirkungsgesetzes ausgeschaltet werden kann, d.h. es besteht ein kompetitiver Wirkungsmechanismus. Von einem nicht-selektiven Beta-Rezeptorenblocker wird gesprochen, wenn die Affinität des Beta-Rezeptorenblockers zu den cardialen Rezeptoren ungefähr gleich groß ist wie zu den $Beta_2$-Rezeptoren in der Peripherie (Imhoff, 1974; Dreyer & Offermeier, 1975).

Wahrscheinlich ist die herkömmliche Einteilung in $Beta_1$- und $Beta_2$-Rezeptoren noch zu sehr vereinfacht, da man höchstwahrscheinlich bei den sogenannten kardialen Beta-Rezeptoren zwischen solchen unterscheiden kann, die eine spezifische Wirkung auf die Herzfrequenz ausüben und solchen, die eine vorwiegend positiv inotrope Wirkung vermitteln (vgl. Bonelli, 1979). Bei den nicht kardioselektiven Beta-Blockern geschieht die Aufrechterhaltung des Frank-Starling-Mechanismus am Herzen durch die Blockade der $Beta_2$-Rezeptoren im venösen System (Hagemann et al, 1974; White & Udwadia, 1975). Im weiteren kann als gesichert gelten, daß Beta-Blocker wie Pindolol vorwiegend einen peripheren Angriffsort haben, kaum ins Zentralnervensystem (ZNS) eindringen (Brunner, 1977). Während Benzodiazepine zentral anxiolytisch wirken, könnten Beta-Blocker durch Reduktion der als unangenehm empfundenen autonomen Begleitreaktionen bei Angst, wie Tachykardie und Blutdruckerhöhung,über einen feedback-Mechanismus ebenfalls potentiell anxiolytisch wirken.

Untersuchungen ergaben, daß Beta-Blocker nutzbringend vor allem bei somatisierter Angst, Benzodiazepine vor allem bei subjektiv beurteilter Ängstlichkeit sind (Tanna et al, 1977 ; Solomon & Hart, 1978). Im weiteren wäre nun von Interesse, wie sich eine Kombination der beiden Medikamente hinsichtlich der anxiolytischen Potenz im Vergleich zu den Einzelkomponenten unterscheiden.

1.5.3. Kombination von Cloxazolam und Pindolol

Aufgrund der für die Benzodiazepine erhobenen Befunde kann man davon ausgehen, daß diese fast ausschließlich als zenral wirksames Agens zu betrachten sind, d.h. modifizierend in die cortikale Angstverarbeitung eingreifen, im Sinne der Theorie von Lazarus, die kognitive Angstbewertung modifizieren. Beta-Rezeptoren-Blocker hingegen, die vorwiegend peripheren Angriffsort besitzen, kaum ins ZNS eindringen, beeinflussen vorwiegend die autonomen respektive physiologischen Angstkomponenten. Theoretisch wäre somit aufgrund des zweiseitigen Angriffsortes eines Kombinationspräparates aus diesen beiden Substanzen zu erwarten, daß sowohl subjektive Angstäußerungen, die als Resultante kognitiver Bewertungsmechanismen zu sehen sind, als auch autonome Angstreaktionen, die als Resultante somatischer Aktivierung im Sinne Schachtners aufzufassen wären, reduzieren. Voraussetzung für diesen theoretisch zu erwartenden Effekt wäre eine lineare Beziehung zwischen zentraler und peripherer Modifizierbarkeit von Angstreaktionen, des weiteren müßte vorausgesetzt werden, daß die beiden Medikamente mit unterschiedlichem Angriffsort an den jeweiligen Angriffsorten gleichsinnig wirken, somit aufgrund der gleichsinnigen Wirkung eventuell sogar eine Potenzierung der anxiolytischen Wirkung hervorrufen könnten. Andererseits muß die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß sich diese beiden Substanzgruppen hinsichtlich ihrer anxiolytischen Wirkung gegenseitig aufgrund der mangelnden Kovariation

der verschiedenen Ebenen kaum beeinflussen, im ungünstigsten Falle hinsichtlich der erwünschten anxiolytischen Wirkung teilweise aufheben. Zu einer derartigen Kombinationsbehandlung von Angstpatienten liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine kontrollierte klinische Studie vor.

1.6. Fragestellung der Untersuchung

Ausgehend von den oben ausgeführten Erwägungen hinsichtlich der Problematik der Erfassung von Affekten wie Angst unter experimentellen Bedingungen sowie der relativen Unabhängigkeit der physiologischen, motorisch-nonverbalen und subjektiv-verbalen Ebene (Birbaumer, 1977) soll für die vorliegende Untersuchung folgende Zielsetzung gelten:

1.)
Sind die ausgewählten Situationsbedingungen Lärm, Zählen, Kopfrechnen und Ergometer so strukturiert, daß sie sich in der subjektiven Beurteilung durch die Probanden unterschiedlich abzeichnen? Insbesondere ist von Interesse, ob die Lärmsituation, die nach Lader (1982) klassische Angstkomponenten beinhaltet, in der es den Probanden unmöglich ist, aktive Gegenmaßnahmen zu ergreifen, bedrohlicher eingestuft wird, als die Kopfrechensituation, bei der aktives Gegenhandeln möglich ist. Ebenso soll die Hypothese, daß physische Belastung, wie die Ergometersituation, von den Probanden als weniger aversiv eingestuft wird als psychische Belastungs-

situationen, überprüft werden. Des weiteren soll die Frage geklärt werden, in welchem Ausmaß die von uns verwendeten Medikamente die subjektive Situationsbeurteilung beeinflussen, insbesondere, ob sich, wie bei der Therapie von Angstpatienten (vgl. Cole, 1978) ebenso bei psychisch und physisch gesunden Probanden eine Überlegenheit der Tranquilizer im Vergleich zu Beta-Blockern auf der subjektiv-verbalen Ebene ergibt. Im weiteren ist von Interesse, ob die Kombination von Tranquilizer und Beta-Blocker positivere Auswirkungen auf die subjektive Beurteilung zeigt als die beiden Medikamente isoliert.

2.)

Mittels der Eigenschaftswörterliste soll untersucht werden, welchen Einfluß der Versuch an sich auf die Befindlichkeit der Probanden zeigt. Im weiteren soll überprüft werden, ob die gewählten Medikamentenbedingungen auf die unterschiedlichen Befindlichkeitsbereiche unterschiedliche Einflüsse ausüben, ob auf die Befindlichkeit der Probanden ein ähnlicher Medikamenteneffekt wie er von Janke & Debus (1968) sowie von Boucsein (1976) beschrieben ist, zu verzeichnen ist. Hierbei ist vor allem der Befindlichkeitsbereich Angst, in dem sich eine mögliche anxiolytische Wirkung der Medikamente abzeichnen sollte, von Interesse.

3.)

Welche unterschiedlichen physiologischen Reaktionsmuster in den gewählten Variablen Elektromyogramm, Fingerpulsamplitude, Hautleitreaktion, Hautleitwert, Herzfrequenz und Pulswellengeschwin-

digkeit werden durch die einzelnen Stimulationsbedingungen hervorgerufen, d.h. läßt sich für die einzelnen Situationen, wie dies in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte (vgl. Albus, 1977, 1979) das Konzept der Situationsspezifität(Lacey, 1967) bestätigen. Des weiteren soll der Frage nachgegangen werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Reaktionsausmaßes auf die einzelnen Situationen und der subjektiven Einschätzung dieser Situationen gefunden werden kann oder ob sich erneut die geringe Kovariation zwischen physiologischer und subjektiv-verbaler Reaktionsebene, auf die von Cohen (1971) und Birbaumer (1977) hingewiesen wird, bestätigt.

4.)

Bis zu welchem Ausmaß beeinflussen die Medikamente respektive deren Kombination die physiologischen Reaktionsmuster? Bestätigt sich die von Tanna et al (1977) berichtete spezifische Reduktion autonomer Reaktionen von Beta-Blockern, d.h. wirken Beta-Blocker mehr auf situationsspezifische Parameter, wohingegen von Tranquilizern eher eine Beeinflussung unspezifischer Parameter zu erwarten wäre. Im weiteren ist von Interesse, bei welchen unterschiedlichen Situationsbedingungen bei den einzelnen Medikamentengruppen die ausgeprägteste Reduktion zu verzeichnen ist, ob sich eine Überlegenheit der Kombinationsgruppe im Vergleich zu den Einzelsubstanzen ergibt und v.a. ob sich ein auf der physiologischen Reaktionsebene manifestierender Medikamenteneffekt auf der subjektiv-verbalen Ebene ebenfalls abzeichnet.

2. METHODIK

2.1. Versuchspersonencharakteristik

Die Untersuchungsstichprobe bestand aus 48 physisch und psychisch gesunden Probanden im Alter zwischen 25 und 50 Jahren, die hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Schulbildung sowie Beruf als annähernd repräsentativ in Hinblick auf die Gesamtpopulation gelten können.

Abbildung 1 zeigt Alters- und Geschlechtsverteilung der Versuchspersonen.

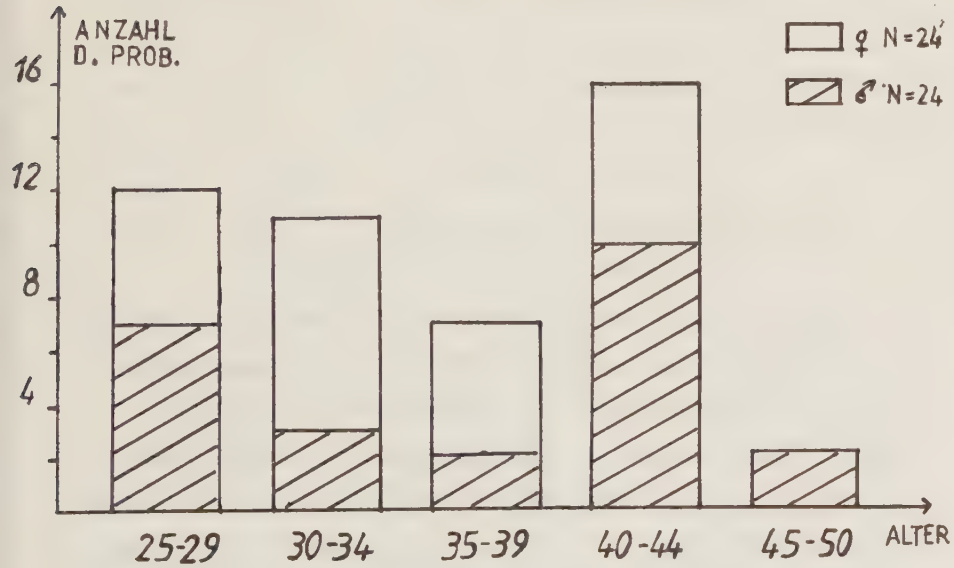


Abb. 1.: Alters- und Geschlechtsverteilung der Versuchspersonen

Aus Abbildung 2 sind die Berufsgruppen der Versuchspersonen ersichtlich.

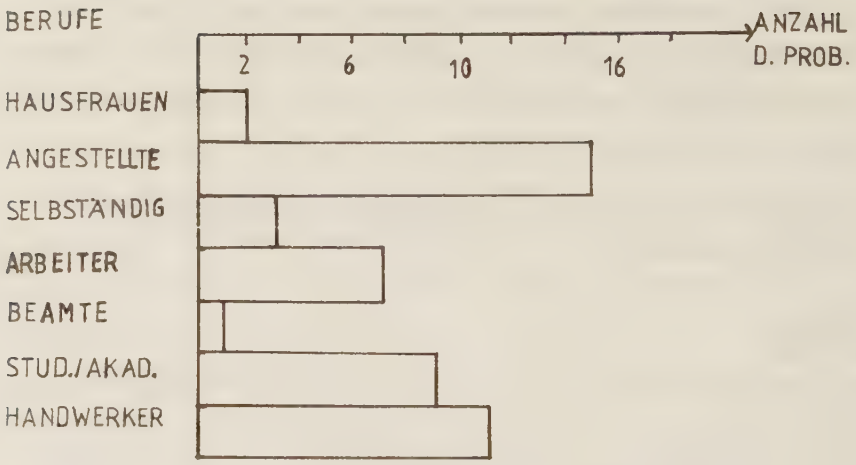


Abb. 2.: Berufsgruppen der Probanden

Die Versuchspersonen wurden von den Versuchsleitern bzw. über Mittelspersonen in Betrieben, Ämtern etc. angeworben. Keiner der Probanden war den Versuchsleitern persönlich bekannt, ebenso waren die Versuchspersonen zwar über den Untersuchungsablauf, jedoch nicht über die Art der einzelnen Stressoren informiert, so daß davon ausgegangen werden kann, daß jeder einzelne Versuchsteilnehmer über dieselben Ausgangsbedingungen verfügte.

Ausschlußkriterien waren körperliche Erkrankungen sowohl zum Untersuchungszeitpunkt, als auch in der Anamnese (v.a. hinsichtlich Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperthyreose, Leber- und Nierenschädigung) sowie regelmäßige Medikamenteneinnahme. Des weiteren mußten die Versuchsteilnehmer den MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) ausfüllen, um zu gewährleisten, daß keine psychisch auffälligen Probanden in der Untersuchungsstichprobe vorhanden waren. Besonders wurden die Probanden auf die zusätzliche Blutentnahme und die Medikamentenapplikation hingewiesen, ebenso auf eventuell auftretende Nebenwirkungen wie Konzentrationsstörungen, Müdigkeit sowie Reaktionszeitverlangsamung und daraus resultierender Fahruntüchtigkeit hingewiesen. Ebenso wurde vereinbart, daß die Versuchsteilnehmer 24 Stunden vor Versuchsbeginn keinen Alkohol mehr zu sich nehmen sollten, am Versuchstag selbst auf Nikotingenuß verzichten sollten sowie ein Standardfrühstück (d.h. maximal 2 Tassen Kaffee) zu sich nehmen sollten. Ideal hinsichtlich möglicher Interferenzen v. a. bei den biochemischen Parametern wäre Nüchternheit der Probanden gewesen, da jedoch eine durchschnittliche Zeitdauer vom Aufstehen bis zum Versuchsende von 4 - 5 Stunden bestand, hätte fehlende Nahrungszufuhr vermutlich einen zusätzlichen Stressor bedeutet.

Für die Teilnahme an der Untersuchung erhielten die Probanden ein Honorar von DM 120.— .

2.2. Gerätekonfiguration

Die eigentliche Untersuchung fand in einer vollklimatisierten, elektrisch und akustisch abgeschirmten, d.h. nach dem Prinzip eines Faraday-Käfigs konstruierten Kabine mit den Maßen 2,20 x 3 m statt. Die Raumtemperatur wurde konstant auf 25 ^{o} C gehalten, um Abkühlungseffekte zu verhindern. Der Kontakt zwischen Versuchsperson und Versuchsleiter erfolgte über eine Sprechanlage (TON) sowie ein Monitorsystem (TV), wodurch zusätzlich eine Kontrollmöglichkeit bestand, ob die Probanden die entsprechenden Anweisungen befolgten. Die Anweisungen wurden über Tonband (TB) gegeben.

Die von den Versuchspersonen abgeleiteten Signale wurden von einem modifizierten 8-Kanal Schwarzer-EEG-Gerät (Papiergeschwindigkeit 5 mm pro Sekunde) mit Zusatzmeßeinrichtungen für Puls, Hautleitreaktion und Hautleitwert registriert, im weiteren sofort (online) in einem Analogrechner EAI 180 mit verschiedenen Zusatzeinrichtungen wie Filter, Spannungs-Frequenzwandlern, Glättungs- und Integrierschaltungen ect. verarbeitet.

Die Parameterabstraktion erfolgte generell auf zwei Ebenen:

1.) einer Datenvorverarbeitung in einem Analogrechner EAI 180 mit Spezialerweiterungen und

2.) einer Digitalisierung der vorverarbeiteten Daten über Zähler und Digitalvoltmeter in 10-Sekunden-Intervallen.

Die Steuerung der Synchronisation erfolgte durch Startimpulse, die jeweils einen neuen Meßzyklus starteten. Diese Impulse sind auf einer separaten Spur des Tonbandes (TB) aufgezeichnet.

Das Rechnerprogramm wurde auf Programmierfeldern (Patchboards) gesteckt, zusätzlich befanden sich auf diesen Programmbrettern die Zuordnung der Zusatzgeräte und alle konstanten Faktoren für die Verrechnung. Die transformierten Werte gelangten aus dem Analogrechner in spannungsgesteuerte Oszillatoren (VCO = voltage controlled oscillator) und wurden dort in eine spannungsproportionale Rechteckfrequenz umgewandelt, diese schließlich von 4 Zählern im Rechnerinterface registriert. Bei jedem vom Tonband (TB) kommenden Startimpuls öffnen sich Gatterschaltungen und geben den Weg zu den Zählern für eine vorher eingestellte Zeit (in unserem Falle 9 sec.) frei. Sobald die Meßzeit vorüber ist, erhält der Digitalrechner HP 9830 einen Transferbefehl, liest dann sowohl die Zählerstände, als auch die Werte der Digitalvoltmeter ab, speichert sie in seinem memory und druckt ein Protokoll aus. Sobald ein Zyklus verarbeitet ist, kann ein neuer Startimpuls den nächsten Zyklus einleiten. Einen Überblick über die Gerätekonfiguration gibt Abbildung 3.

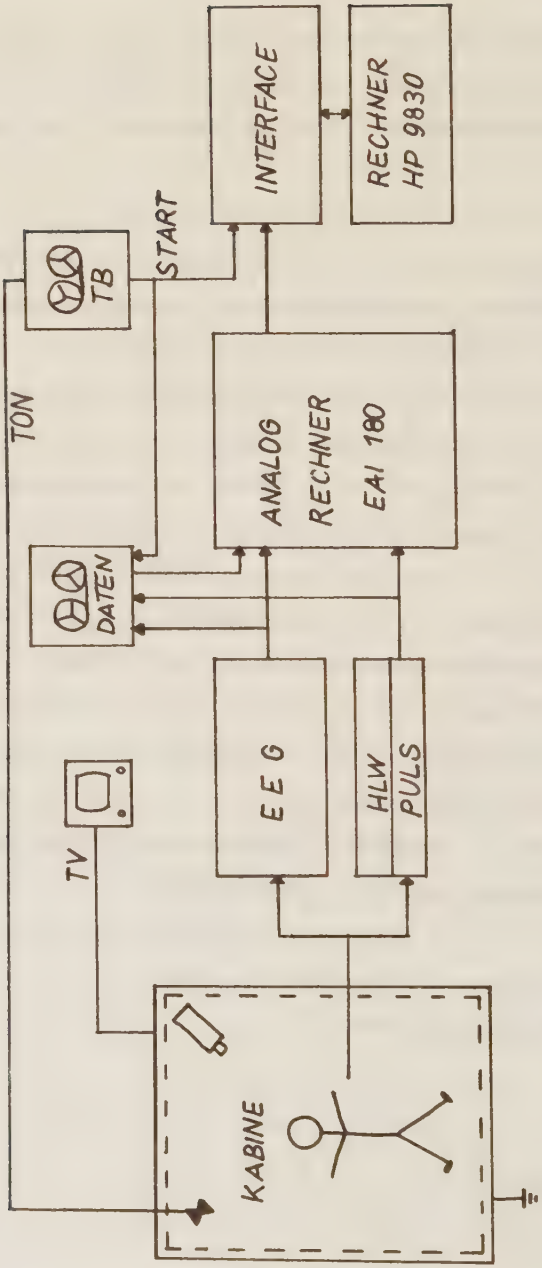


Abb.3.:
Gerätekonfiguration

2.3. Unabhängige Variablen

2.3.1. Gruppenaufteilung und Medikamentenbedingungen

Erfüllte der Proband alle Kriterien für die Teilnahme am Versuch, erfolgte die Medikamentenapplikation im Doppel-Blind-Verfahren, d.h. weder Proband noch Versuchsleiter waren über die Art der eingenommenen Medikamente informiert. Die Zuteilung zu einer der 4 Gruppen erfolgte im Losverfahren von einem an der Untersuchung nicht unmittelbar beteiligten Mitarbeiter, festgelegt war lediglich, daß jeder Gruppe jeweils 6 männliche und 6 weibliche Probanden zugeteilt wurden. Der Schlüssel wurde erst nach vollständiger Auswertung der Rohdaten geöffnet, wäre jedoch im Notfall (z.B. Herzstillstand, Bradykardie) dem Versuchsleiter zugänglich gewesen.

Somit erfolgte eine randomisierte Zuteilung zu folgenden Gruppen:

Gruppe T (Tranquilizer) erhielt 1,5 mg Cloxazolam,
Gruppe B (Beta-Blocker) erhielt 4 mg Pindolol,
Gruppe P (Placebo) erhielt Placebo,
Gruppe K (Kombination) erhielt 1,5 mg Cloxozolam +
4 mg Pindolol.

2.3.2. Situationsbedingungen

Folgende Situationsbedingungen wurden gewählt:

Lärm, Zählen, Kopfrechnen, Ergometer, jeweils von 4-minütiger Dauer. Jeder dieser Bedingungen schloß sich eine 8-minütige Pause an, so daß jeweils Belastungssituationen und anschließende Ruhephase einen Block von 12 Minuten Dauer bildeten. Die Schlußruhe betrug 15 Minuten. Zusätzlich wurde zu Beginn des Versuchs bei jeder Versuchsperson eine Braunüle gelegt, dafür stand ein Zeitintervall von 7 Minuten zu Verfügung.

2.3.2.1. Lärm

Lärm kann als aversive externe Stimulation angesehen werden, der sich das Individuum ausgeliefert sieht und auf deren Beendigung es keinen Einfluß hat. Somit beinhaltet Lärm mindestens zwei Komponenten, die angstinduzierende Potenz haben (Lader, 1982), nämlich eine als unangenehm empfundene Stimulation, die im Individuum Aktivierung erzeugt und gleichzeitig passives Ausgesetztsein dieser Situation, wobei das Individuum keine Möglichkeit hat, coping-Mechanismen gegen diesen aversiven Stimulus einzusetzen.
Die Probanden wurden einem teils strukturierten (Fußballplatz, Auffahrunfall), teils aus Sinusschwingungen wechselnder Frequenz bestehenden Lärm, wobei strukturierter und

künstlich generierter Lärm alternierten, über die Zeitdauer von 4 Minuten ausgesetzt mit einem Maximum von 105 dB.

2.3.2.2. Kopfrechnen

Kopfrechnen erwies sich in mehreren von uns durchgeführten Stressexperimenten (Albus, 1977, Albus et al, 1982) als der Stressor mit dem höchsten Anforderungscharakter an die soziale Ansprechbarkeit und Leistungsmotivation des Individuums. Die Instruktion (siehe Anhang, S.146) ist so gewählt, daß diese Aufgabe Versagensangst im Individuum induziert, eine Bedrohung des Selbstwertgefühls darstellt, aufgrund des Schwierigkeitsgrades hinsichtlich der Zeitvorgabe als unlösbare Situation, die in Mißerfolg resultiert, bewertet werden kann.

Bei dieser Aufgabe mußten die Versuchsteilnehmer fehlerfrei jeweils 7 von der Zahl 500 subtrahieren. In der Instruktion wurden sie darauf hingewiesen, daß jeder Fehler vom Versuchsleiter registriert werden würde und sie von vorn beginnen müßten. Um den Aufforderungscharakter der Situation zusätzlich zu erhöhen, wurde mitgeteilt, daß diese Aufgabe im Normalfall innerhalb von 2 Minuten bewältigt wird.

2.3.2.3. Zählen

Zählen wurde als Stimulationsbedingung ausgewählt, um die Auswirkungen von motorischer Aktivierung, wie sie der Zählvorgang beinhaltet auf die autonome Aktivierung zu erfassen, des weiteren die Veränderungen der autonomen Parameter bei mentaler, zielgerichteter Aktivität zu registrieren und die bei diesen Stimulationsbedingungen auftretenden Veränderungen sowohl auf der physiologischen, als auch subjektiv verbalen Ebene sozusagen als Leerwert mit der Kopfrechensituation zu vergleichen. Die Probanden erhielten die Instruktion, langsam und ohne eine Zahl auszulassen von 1 bis 100 zu zählen.

2.3.2.4. Ergometer

Die Ergometerbelastung sollte im Vergleich zu den sonst verwendeten psychischen Stressoren als physische Belastungssituation dienen. Aufgrund ihres Charakters mit klar definierter und zeitlich begrenzter Aufgabenstellung und der Möglichkeit des Individuums, die gestellte Aufgabe durch aktives Handeln zu bewältigen, ist davon auszugehen, daß diese Situation keinen bzw. minimalen Angstcharakter aufweist. Aufgrund der in dieser Situation auftretenden Veränderungen des cardiovaskulären Systems (Glasser et al , 1978) sollten Rückschlüsse auf rein physiologische Medikamenten-

wirkungen ohne Kontamination mit den durch die anxiolytische Medikamentenwirkung bedingten physiologischen Veränderungen gezogen werden können.
Der Ergometer war zu Versuchsbeginn in die für den Probanden optimale Lage gebracht und auf 75 Watt Leistung eingestellt worden, dieser Belastung wurden die Probanden über die Zeitdauer von 4 Minuten ausgesetzt.

2.3.2.5. Ruhephasen

Die einzelnen Belastungssituationen waren durch jeweils 8-minütige Ruhephasen voneinander abgegrenzt. Die zwischen die einzelnen Stimulationsbedingungen dazwischengeschalteten Ruhepausen haben vor allem den Effekt, sicherzustellen, daß die durch die Stimulation veränderten physiologischen Maße wieder auf ihren Ruhewert zurückgehen, dienen also dazu, unerwünschte Transfereffekte von einer der definierten Belastungssituationen in die nächste zu eliminieren. Nach den Untersuchungen Walschburgers (1976) ist dabei eine Zeit von 3 Minuten als ausreichend anzusehen.

2.3.2.6. Venenpunktion

Als weitere Belastungssituation, auf die im weiteren jedoch nicht weiter eingegangen wird, wurde eine Venenpunktion

gewählt, die als Bedrohungen körperlichen Wohlbefindens (Weybrew, 1967) anzusehen ist. Zu Beginn des Versuchs wurde ein Verweilkatheter gelegt, über diesen, der über einen Schlauch mit einem Raum außerhalb der Kabine verbunden war, wurden während der Ruhe- und Belastungssituation Blut zur Bestimmung der Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin sowie Cortisol abgenommen.

2.4. Abhängige Variablen

2.4.1. Subjektive Beurteilungsinstrumente

2.4.1.1. Schätzskala zur Beurteilung der Reizqualitäten

Um experimentell induzierte Angstreaktionen zumindest annäherungsweise zu erfassen, genügt es nicht, ausschließlich Veränderungen im physiologischen System zu messen. Wenn schon aus Gründen der Praktikabilität (Aufwand durch Videoaufnahmen) zumindest im Rahmen dieser Untersuchung auf die Erfassung der motorisch-nonverbalen Ebene verzichtet werden muß, sollte jedoch zumindest die subjektiv-emotionale Ebene berücksichtigt werden (Birbaumer, 1977). Die subjektive Komponente muß aus Gründen der Standardisierung mittels eines Fragebogens erfaßt werden. Die Skalierungsmethode nach Likert erweist sich sowohl hinsichtlich ihrer Genauigkeit, als auch der Einfachheit der Auswertung als adäquat zur Erfassung des subjektiv-emotionalen Antwortsystems.

Um eine genaue Spezifizierung auf subjektiv-emotionaler Ebene der differenten Versuchsabschnitte vor allem hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Auswirkungen bei den Dimensionen angenehm vs bedrohlich zu erzielen, empfiehlt sich die Darbietung einer 4-stufigen Ratingskala, die eine relativ exakte Abstufung erlaubt, hinsichtlich der bei der Erfassung des Konstrukts Angst relevanten Qualitäten angenehm, unangenehm, langweilig, anstrengend sowie bedrohlich.

2.4.1.2. Einschätzung der Medikamentenwirkung und des Gesamtversuchs durch die Eigenschaftswörterliste (EWL-K)

Um Aufschluß über die Befindlichkeit des Individuums sowie über die Einschätzung sowohl der experimentell induzierten Situationsbedingungen,als auch der applizierten Medikamente zu gewinnen, wird ein Untersuchungsinstrument benötigt, das ohne re-test-Effekt sowohl vor, als auch nach dem Versuch vorgelegt werden kann. Des weiteren muß gefordert werden, daß unterschiedliche Befindlichkeitsbereiche erfaßt werden,daß dessen Reliabilität und Validität gesichert ist, sowie empfindlich für medikamentös induzierte Veränderungen der Befindlichkeit ist. Nach Möglichkeit sollte ein derartiges Meßinstrument bereits bei mehreren Untersuchungen, in denen sowohl experimentell induzierte Angst, als auch Medikamente verwendet wurden, eingesetzt worden sein. Diese Bedingungen werden wohl am ehesten von der Eigenschaftswörterliste (EWL)

die von Janke & Debus (1973) entwickelt worden ist, erfüllt. Die items der EWL sind in folgende Befindlichkeitsbereiche, die sich aus mehreren Subskalen zusammensetzen (siehe Janke & Debus , 1973), aufgeteilt:

1.) Leistungsbezogene Aktivität
2.) Allgemeine Desaktivität
3.) Extraversion/Introversion
4.) Allgemeines Wohlbehagen
5.) Emotionale Gereiztheit
6.) Angst.

Unmittelbar nach der Medikamenteneinnahme füllten die Probanden sowohl den Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) als auch die Eigenschaftswörterliste (EWL-K) aus, so daß aufgrund der Zeitdauer, die zwischen oraler Applikation, Resorption und Medikamentenwirkung verstreicht (1 bis 2 Stunden) zum Zeitpunkt der MMPI- und EWL-Bearbeitung davon ausgegangen werden kann, daß keinerlei Medikamenteninterferenz besteht. Um unterschiedliche Medikamentenwirkung auf das Befinden der Probanden beurteilen zu können, füllten die Versuchsteilnehmer die EWL ein zweites Mal unmittelbar nach dem Versuch aus, ebenso wie die Beurteilungsbögen hinsichtlich der subjektiven Beurteilung der Medikamentenwirkung und des Medikamenteneinflusses auf die Reaktion in den einzelnen Situationen sowie hinsichtlich der Beurtei-

lung der einzelnen Stressoren.

2.4.2. Physiologische Parameter

Prinzipiell sind bei der Auswahl der physiologischen Variablen folgende Aspekte ausschlaggebend: möglichst große Repräsentativität der gewählten Parameter, kontinuierliche, simultane Registrierung, möglichst gering zu haltende Beeinträchtigung der Versuchspersonen, leichte Anwendbarkeit sowie meßtechnische Gegebenheiten und ausschlaggebend ihre Bedeutsamkeit als Aktivierungsindikatoren sowie im Falle der vorliegenden Untersuchung ihre physiologische Relevanz hinsichtlich der Messung von autonomen Angstreaktionen. Aufgrund dieser Erwägungen sowie der bei Angstpatienten erhobenen Befunde sowie bei experimentell induzierter Angst bieten sich folgende Variablen an:

1.) Elektromyogramm (EMG)
2.) Elektrodermale Aktivität (EDA)
    a.) Hautleitreaktion (HLR)
    b.) Hautleitwert (HLW)
3.) Fingerpulsamplitude (FPA)
4.) Herzfrequenz (HFQ)
5.) Pulswellengeschwindigkeit (PWG)

2.4.2.1. Elektromyogramm (EMG)

Bei der Elektromyographie (EMG) werden Muskelaktionspotentiale (MAPs) als Indikatoren der interessierenden muskulären Aktivität abgeleitet, wobei eine lineare Beziehung zwischen MAP und Muskelspannung vorausgesetzt werden kann (Lader & Mathews, 1971). Oberflächenmyographisch, wie dies bei Elektrodenapplikation der Fall ist, werden jedoch die Impulse aus tieferliegenden Fasern in unkontrollierbarer Weise vernachlässigt, woraus zu schließen ist, daß nur relative Grade der Muskelspannung mit Hilfe des EMGs erfaßt werden können. Hinsichtlich der bisherigen Befunde bei Angstpatienten (Goldstein, 1964), der vor allem im EMG des M. frontalis Unterschiede in der Reaktionsstärke des EMGs zwischen Angstpatienten und Gesunden nachwies, sowie in Hinblick auf die bisher besten Therapieergebnisse bei Frontalis-EMG-feedback (Rice & Blanchard, 1982) bietet sich bei experimenteller Angstinduktion die Ableitung des EMGs aus dem M. frontalis an.

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Elektromyogramm zur Beurteilung der Spannung der Stirnmuskulatur symmetrisch vom M. frontalis, ca. 2 cm oberhalb der Augenbrauenmitte abgeleitet. Nach einer Vorbehandlung der Haut mit Aceton wurden mit Synapse-Elektrodenpaste (Med-Tek Corporation, Bestellnummer 862 587) Beckmann Biopotential Hautelektroden (Durchmesser 11 mm, Bestellnummer 650 418) appliziert. Das

EMG-Signal wurde über einen modifizierten EEG-Verstärker (Zeitkonstante = 0.01 sec., obere Grenzfrequenz = 2 000 Hz) verstärkt und auf Kanal 1 des EEG-Gerätes geschrieben. Im Analogrechnerteil wurde das Signal zusätzlich gefiltert (Hochpaß 60 Hz, 24 dB/Oktav), um EKG-Artefakte zu eliminieren und anschließend gleichgerichtet. Eine Integrationseinheit, bestehend aus einem Spannungsfrequenzwandler und einem elektronischen Zähler, berechnete für Intervalle von jeweils 10 sec. das Zeitspannungsintegral der Kurve, so daß der endgültige Meßwert (EMG) die mittlere EMG-Spannungsamplitude in μV_{s-s} für ein 10-Sekundenintervall darstellt.

2.4.2.2. Elektrodermale Aktivität (EDA)

Hautelektrische Phänomene stellen eines der beliebtesten Biosignale dar, wobei sich die hautgalvanische Reaktion bei Anlegen der Gleichspannung an die Haut als kurzzeitiges Anwachsen des Stroms, ausgelöst durch sensorische Stimuli, motorische Reaktionen oder zentrale Aktivität äußert. Für die phasischen und tonischen Widerstandsphänomene dürften hauptsächlich die Aktivität der Schweißdrüsen sowie die Vorgänge bei der Schweißsekretion verantwortlich sein, wobei für die phasische Komponente die Schweißdrüsenaktivität die ausschlaggebende Ursache zu sein scheint und die Schweißdrüsenmembran als zu den epidermalen Membranen parallel geschaltet angesehen werden muß (Venables & Martin,1967). Die Hautleitreaktion kann als Indika-

tor einer vegetativen Anpassungsreaktion angesehen werden, das Hautleitwertniveau korreliert mit Zuständen unterschiedlicher Aktiviertheit. Wiederum ist zu erwarten, daß Änderungen in der elektrodermalen Aktivität, die fast ausschließlich sympathisch innerviert ist, mit Änderungen im Ausmaß der Angstreaktion korreliert.

Zur Erfassung der EDA wurde bipolar vom Daumenballen und gegenüberliegendem proximalen Drittel des Kleinfingerballens der linken Hand abgeleitet und unter Verwendung von Beckmann Klebeelektroden (Durchmesser 11 mm, Bestellnummer 650 418) und Hellige Elektrodencreme (Bestellnummer 217 0 83 07). Zwischen Anlegen der Elektroden und Beginn der Messung wurde eine Mindestzeit von 15 Minuten eingehalten, um anfängliche Drifts gering zu halten (Walschburger, 1976).

Zur Messung der EDA wurde ein im Labor der Psychologischen Abteilung der Nervenklinik München entworfener Spezialverstärker benutzt, der nach dem Konstant-Spannungs-Prinzip arbeitet (0.5 V), in allen wesentlichen Spezifikationen den Empfehlungen von LYKKEN & VENAVLES (1971) entspricht und über getrennte Ausgänge für Hautleitwert und Hautleitreaktion verfügt.

Der tonische Hautleitwert (HLW) wurde direkt über ein Digitalvoltmeter in den Digitalrechner eingelesen (alle 2 Sekunden eine Messung , Auflösung 0.1 μS), und quantifi-

ziert als µS pro Quadratzentimeter Kontaktfläche zwischen Elektroden und Haut. Die Hautleitreaktionen wurden über ein R-C-Glied mit einer Zeitkonstante von 10 sec. in einen DC-Verstärker des EEG-Geräts ausgekoppelt und dort, je nach Notwendigkeit, bis auf ca. 0.05 µS/cm weiterverstärkt. Die Digitalisierung erfolgte über eine weitere Integrationseinheit, bestehend aus Gleichrichter, Spannungsfrequenzumwandler und Zähler. Der endgültige Meßwert entspricht einem Flächenintegral der Hautleitreaktionen und gibt die durchschnittliche Abweichung vom tonischen Hautleitwert pro 10-Sekunden-Intervall in µS wieder.

2.4.2.3. Fingerpulsamplitude (FPA)

Die Veränderungen der Blutfüllung peripherer Gefäße sind sowohl von den einzelnen Phasen der Pulswelle sowie den Kontraktionen der Blutgefäße abhängig, wobei die kurzfristigen Füllungsschwankungen des Blutvolumenpulses das Blutvolumen des jeweiligen Gefäßes überlagern. Zu den ergiebigsten Parametern des Blutvolumenpulses zählt die Pulsamplitude, die Aufschlüsse über periphere Reaktionsmechanismen liefert. Die Pulsamplitude der peripheren Gefäße zählt ebenso wie das Blutvolumen, wobei beide ausschließlich unter sympathischer Innervation stehen, zu den kardiovaskulären Variablen, wobei zu erwarten ist, daß dieser Parameter bei Angstreaktionen,

die hauptsächlich sympatikomimetische Reaktionen sind, Veränderungen aufweisen, wie dies bereits für die Unterarmdurchblutung bei Angstpatienten sowie bei experimenteller Angstinduktion (Kelly, 1966; Kelly, 1980) gezeigt werden konnte.

Auf den Zeigefinger der linken Hand wurde ein optischer Pulsabnehmer (Typ 705-0050, American Optics) befestigt, durch einen schwarzen Fingerling vor Fremdlichteinfall geschützt. Zur Messung der Fingerpulsamplitude wurde ein im Labor der Psychologischen Abteilung der Nervenklinik München entworfener Spezialverstärker benutzt, in dem die pulssynchronen Schwankungen der Hautdurchblutung über einen Hochpaß (0.6 Hz, dB/Oktav) ausgekoppelt und dann verstärkt werden. Der Verstärkungsfaktor wurde im Einzelfall so gewählt, daß eine Pulsamplitude etwa den halben Bereich eines Schreibkanals ausfüllte. Die Quantifizierung erfolgte wiederum als Flächenintegral über eine weitere Integrationseinheit.

2.4.2.4. Herzfrequenz (HFQ)

Die Beliebtheit dieses Kennwerts der Herzaktion dürfte vor allem in der hohen Meßgenauigkeit und in seiner leichten Erfaßbarkeit unter lebensnahen Bedingungen liegen, wobei die Herzfrequenz als dominanter und ausreichender Faktor der Herzaktion im Aktivierungsverlauf angesehen werden kann

(Walschburger, 1976), des weiteren eine hohe Situationsspezifität aufweist und ein gesicherter Zusammenhang zwischen Angstinduktion und Herzfrequenzänderungen besteht (Sommerville et al., 1971; Kelly, 1980; Mathews & Lader, 1971).

Zur Messung der HFQ wurde über der Herzachse (medialer Teil der rechten Clavicula und unterer linker Rippenbogen) abgeleitet unter Verwendung von Beckmann Klebeelektroden (Durchmesser 11 mm, Bestellnummer 650 418) sowie Synapse-Elektrodencreme (Med-Tek corporation, Bestellnummer 862 587).

Mittels einer speziellen Analogrechner-Schaltung (siehe Anhang S.145) wurde in Echtzeit jeweils die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken der EKGs berechnet und nach der Formel Frequenz/min. = 60: Zeit in sec. direkt in einen Frequenzkennwert transformiert. Eine Integrationseinheit (Spannungs-Frequenz-Wandler + Zähler) diente der Quantifizierung der mittleren Herzfrequenz pro 10 Sekunden.

2.4.2.5. Pulswellengeschwindigkeit (PWG)

Die Pulswellengeschwindigkeit kann intraindividuell als indirektes Maß für den Blutdruck angesehen werden (Jernstedt & Newcomer, 1974). Bei dieser Variablen muß ein Kompromiß zwischen Exaktheit der Messung und Belastbarkeit des Probanden getroffen werden, da bisher keine befriedigende kontinuier-

liche Methode der indirekten Blutdruckmessung ohne invasiven Eingriff besteht, wobei die Problematik der fehlenden Absoluteichung in Kauf genommen werden muß. Auch bei diesem Parameter ist zu erwarten, daß bei sympathischer Aktivierung, die durch angstinduzierende Stimulation hervorgerufen werden kann, Veränderungen auftreten, die die anxiolytische Wirkung der applizierten Medikamente auf autonome Belastungsreaktionen widerspiegeln könnten.

Als Ableitungsort wurde die A. radialis rechts in Höhe des Handgelenks gewählt. Der mechanische Aufnehmer wurde am Handgelenk fixiert, zusätzlich der Abstand Pulsaufnehmer - 4. Intercostalraum gemessen und in den Analogrechner eingegeben, um den zurückgelegten Weg der Pulswelle bestimmen zu können. Über eine weitere Analogrechnerschaltung wurde in Echtzeit für jeden Herzschlag die Zeit zwischen R-Zacke und Ankunft der Pulswelle am Handgelenk berechnet und nach der Formel PWG = Entfernung Handgelenk zu Herz dividiert durch Zeit zwischen R-Zacke im EKG und Ankunft der entsprechenden Pulswelle an der A. radialis über eine Dividierschaltung in ein geschwindigkeitsproportionales Signal umgewandelt. Die endgültige Digitalisierung erfolgte über eine Integrationseinheit (Spannungs-Frequenz-Wandler + Zähler) als mittlere Pulswellengeschwindigkeit pro 10 Sekunden (siehe Tabelle 1, Anhang S.142).

2.5. Untersuchungsablauf

Die experimentellen Untersuchungen fanden im Labor der Abteilung für Experimentelle und Klinische Psychologie der Psychiatrischen Klinik der Universität München zwischen dem 12.6. und dem 29.7.1980 statt. Vormittags zwischen 7.30 Uhr und 13.30 Uhr wurden jeweils 2 Probanden getestet, die Gesamtuntersuchungsdauer betrug pro Proband 3 1/2 Stunden, die experimentelle Stressuntersuchung 70 Minuten und fand für beide Probanden zwischen 9.30 Uhr und 12.30 Uhr statt. Somit kann davon ausgegangen werden, daß die Störvariable " Circadianrhythmik " , die zumindest die physiologischen Parameter HLW und HFQ kontaminiert (Christie, 1972) klein gehalten werden konnte sowie Vergleiche zu früheren Untersuchungen (vgl. Albus,1977; Albus,1979) , die zu denselben Zeitpunkten stattgefunden haben, zulässig sind.

Beim Eintreffen der Probanden wurde - um Kontraindikationen v.a. hinsichtlich der Propranolol-Applikation auszuschließen - ein EKG abgeleitet und befundet sowie Puls und Blutdruck gemessen. Anschließend wurde Blut für das Laborscreening (Leber- und Nierenwerte, BZ, BB) entnommen, somatische und Medikamentenanamnese erhoben, durchschnittlicher Alkohol- und Nikotingenuß festgehalten. Des weiteren wurden Schlafqualität der vorangegangenen Nacht sowie außergewöhnliche Irritationen am Morgen des Untersuchungstages hinterfragt,

um evtl. Störvariablen erfassen zu können.
Da zwischen Tabletteneinnahme und entsprechender Wirkstoffkonzentration im Blut eine Zeitdauer von 1 1/2 bis 2 Stunden anzusetzen war (Johnson & Regardh, 1976) füllten die Probanden in der dadurch erforderlichen Wartezeit die Eigenschaftswörterliste sowie den MMPI Saarbrücken aus. Die Probanden hielten sich während dieser Zeit in einem Nebenraum des Labors auf, adaptierten sich somit an die Laboratmosphäre, mehrmals nahm der Versuchsleiter mit ihnen Kontakt auf, so daß Unsicherheiten und Unklarheiten beseitigt werden konnten und der Proband in allgemeiner Art und Weise über den weiteren Versuchsablauf informiert werden konnte mit dem Ziel Erwartungsangst auf ein Minimum zu reduzieren.

Schließlich wurde in der Kabine der Proband in optimale Ruheposition gebracht, von der aus er ohne Schwierigkeiten den Fahrradergometer betätigen konnte. Erneut wurden Blutdruck und Puls gemessen, schließlich die Arme in bequem gepolsterte Schienen gelegt, Elektroden appliziert und eine Blutdruckmanschette, die im weiteren bei den Blutentnahmen als Stauschlauch diente, angelegt.

Nach Abschluß der Vorbereitungen verließ der VL die Kabine, kontrollierte die Elektrodenwiderstände, startete schließlich den Versuch, wobei während der Gesamtdauer Kontakt über die Gegensprechanlage und Kontrolle über den Monitor möglich

war. Die Instruktionen wurden aus Gründen der Standardisierung per Tonband gegeben (Tonbandtext siehe Anlage S.146 ff). Im Verlauf der Untersuchung wurde insgesamt zwölfmal von außen über einen 70 cm langen Schlauch Blut abgenommen und zwar jeweils 2 Minuten nach Einsetzen der Stressoren so wie 4 bzw. 6 Minuten nach Beginn der Ruhephasen, so daß die Kabine nicht betreten werden mußte. Dabei wurde versucht, die Staumanschette möglichst wenig aufzupumpen, um die Messung der physiologischen Parameter nicht zu beeinflussen. Nach Beendigung des Versuchs füllten die Probanden die Bögen zur subjektiven Einschätzung der Medikamentenwirkung sowie die Beurteilung des Medikamenteneinflusses auf die Reaktionen bei den einzelnen Situationen und anschließend die EWL aus. Die Dauer der Stressuntersuchung betrug pro Proband 70 Minuten, die Gesamtdauer betrug 3 1/2 Stunden.

2.6. Auswertung

2.6.1. Artefakterkennung und -eliminierung

Die während des Versuchs registrierten on-line Daten wurden im weiteren folgenden Prüfverfahren unterworfen: Im ersten Schritt wurden Vollständigkeit und zeitliche Synchronizität der vom Rechner übernommenen Takte kontrolliert. Falls ein Takt fehlte oder zuviel vorhanden war, wurden die Variablen entsprechend verschoben. Schließlich wurde überprüft, ob das Digitalvoltmeter bei jedem Zählintervall fehlerfreie

Werte geliefert hatte, da der elektronische Schalter zum Umschalten des Digitalvoltmeters auf die verschiedenen Signale gelegentlich auf Störimpulse reagierte. Im weiteren wurden alle Variablen auf Bewegungsartefakte, Störimpulse und Rechnerfehler kontrolliert. Traf eines dieser Kriterien zu, wurde der entsprechende Wert auf Missing Data gesetzt. Ebenfalls mußten Änderungen der Verstärkungsfaktoren während des Versuchs durch Multiplikation bzw. Division an die jeweiligen Standardverstärkungsfaktoren (EMG = 100 μV_{s-s} Vollausschlag, Hautleitreaktion = 0.7 μS Vollausschlag, Fingerpulsamplitude = 8,75 μV_{s-s} Vollausschlag angeglichen werden.

2.6.2. Variableneliminierung

Bei einigen Probanden konnten wegen fehlerbehafteter Registrierung über große Taktintervalle (25 % der Gesamttakte) oder Geräteausfalls eine oder mehrere Variablen nicht vollständig ausgewertet werden, so daß diese eliminiert werden mußten. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Anzahl der Probanden pro Gruppe und Variable. Zusätzlich ergaben sich Datenausfälle durch Bewegungsartefakte während des Ergometertretens bei dem mechanischen Pulsabnehmer. Für die Ergometersituation konnten deshalb für die Fingerpulsamplitude keine Werte berechnet werden.

Aus Tabelle 2 sind die Anzahl der auswertbaren Registrierungen für die physiologischen Parameter ersichtlich.

	Gruppe P (Placebo)		Gruppe T (Tranquil.)		Gruppe B (Beta Bl.)		Gruppe K (Kombin.)		
	m	w	m	w	m	w	m	w	N
EMG	6	6	6	6	6	6	6	6	48
HLR	6	6	6	5	6	5	6	6	46
HLW	6	6	6	5	6	6	6	6	47
HFQ	6	6	6	6	6	6	6	6	48
PWG	6	6	6	6	6	6	6	6	48
FPA	3	6	5	5	6	5	6	5	41

Tabelle 2: Anzahl auswertbarer Registrierungen pro Gruppe.

2.6.3. Graphische Darstellung aller Variablen jeder einzelnen Versuchsperson

Für jede Versuchsperson wurden Minima und Maxima jeder Variablen berechnet, die Daten lagen noch als Integer-Werte vor. Anschließend wurden graphische Darstellungen (" Computer-Plots ") für die Variablen 1 - 6 mit Angaben der Skalen - für jede einzelne Versuchsperson getrennt - gefertigt. Diese Plots dienten zur Groborientierung über die Reaktionsverläufe sowie zur Erkennung weiterer Artefakte, die bei der Erstauswertung übersehen worden waren. Wurden noch fehlerhafte Werte gefunden, wurden diese ebenfalls auf Missing

Data gesetzt. Die nun folgenden Abbildungen 4 und 5 zeigen die graphische Darstellung für die Variablen 1 - 6 für eine Versuchsperson.

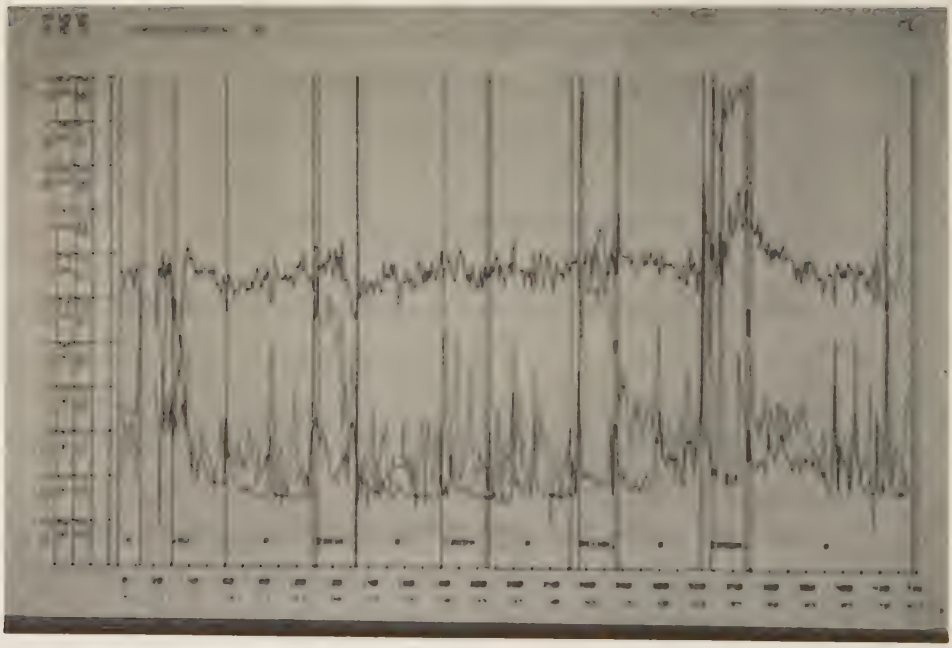


Abbildung 4:
Verlauf von HFQ, PWG und EMG

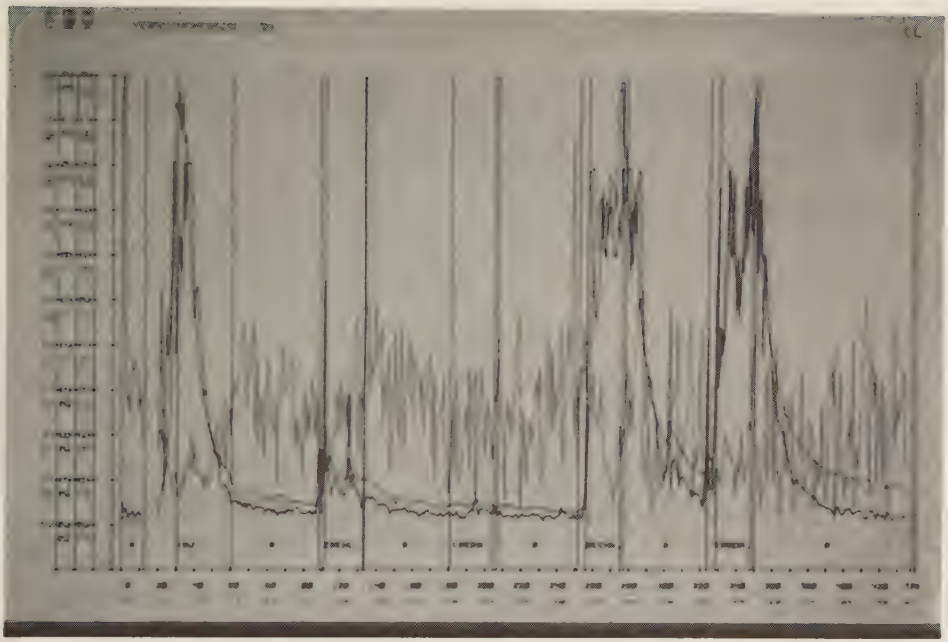


Abbildung 5:

Verlauf von HLR, HLW und FPA

2.6.4. Missing Data Suche und -Ersetzung

Die Takte, die auf Missing Data gesetzt worden waren, wurden per Programm gesucht und ausgedruckt. Der Injektionszeitpunkt wurde auf Takt 41 festgesetzt. Je nachdem, ob der wahre Injektionszeitpunkt früher bzw. später lag, wurden die fehlenden Intervalle auf Missing Data gesetzt bzw. überflüssige eliminiert und entsprechend verschoben. Alle Variablen, bei denen mehr als 109 Meßwerte (= 25 %) auf Missing Data gesetzt werden mußten, wurden gelöscht, da bei einer derart großen Anzahl fehlender Werte keine akzeptable Annäherung an die echten Werte mehr gewährleistet schien.
Eine herkömmliche Ersetzung fehlerder Werte nach der üblichen Formel (Yates, 1933) geht von der Annahme aus, daß keine serielle Korrelation innerhalb einer der Faktoren besteht (d.h. daß der Varianzanteil zu Lasten der Versuchsperson gleich ist dem Varianzanteil zu Lasten der Situation). Da jedoch im Falle physiologischer Daten der aktuelle Wert einer Versuchsperson stets mehr von ihrem individuellen Niveau als von der auslösenden Situation determiniert ist, liefert die Yates-Transformation in einzelnen Fällen extrem glaubwürdige Werte. Aus diesem Grund wurden die fehlenden Werte so geschätzt, daß folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden konnten (Engel, 1983, in press):

1.) Die geschätzten Werte sollen dem individuellen Niveau der Versuchsperson möglichst gut angepaßt sein,

2.) die mittlere Verlaufsform der Werte aller Versuchspersonen darf nicht beeinflußt werden (Ableitung der Formel siehe Anhang S. 143).

Durch die gruppenbezogene (8 Gruppen : 2 Geschlechter x 4 Medikamentengruppen) Missing Data Ersetzung konnten, außer bei den Variablen FPA und PWG in der Ergometersituation, alle relevanten Missing Data ersetzt werden. Eine im weiteren durchgeführte Missing Data Ersetzung über alle Vpn in der Ergometerbedingung führte zu einer zusätzlichen Missing Data Elimination bei der Variablen PWG, während die Missing Data der Variablen FPA persistierten.

2.6.5. Mittelwertberechnung und graphische Darstellung der Mittelwertsverläufe pro Gruppe

Nach Datentransformation und Missing Data Ersetzung wurden erneut Maxima und Minima aller Variablen der Versuchspersonen 1 - 48 berechnet. Anschließend erfolgte die Berechnung der Gesamtmittelwerte (d.h. für jede Versuchsperson x über alle 437 Meßwerte) für alle 6 Variablen getrennt. Als nächster Schritt wurde die Mittelwertbildung über die Situationen (d.h. die Mittelwerte aller Versuchspersonen pro Gruppe pro Takt) vorgenommen und im weiteren graphisch dargestellt.

Abbildung 6 zeigt die graphische Darstellung der Variablen

HFQ getrennt für die 4 Gruppen.

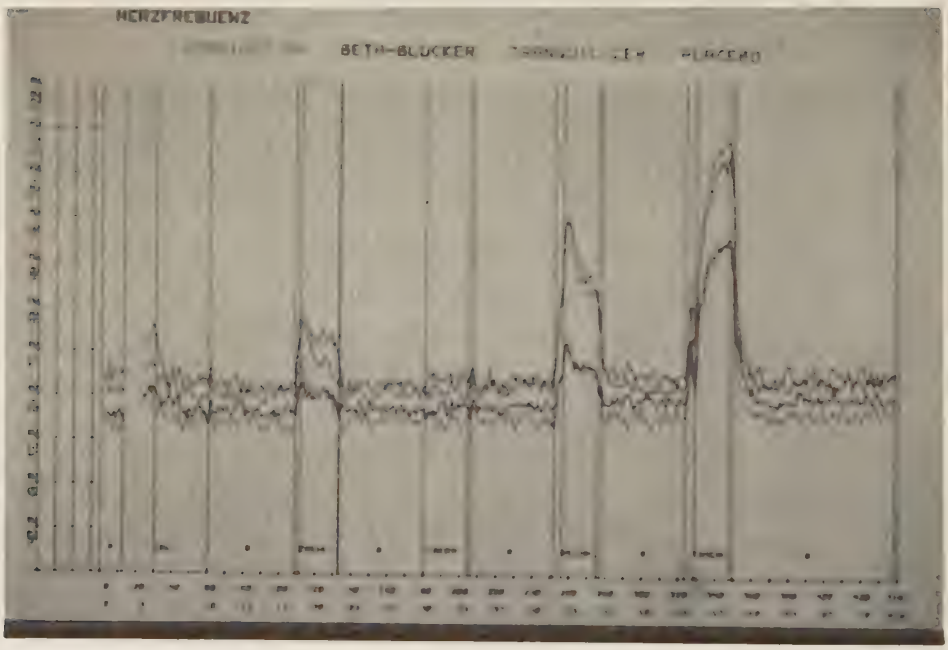


Abbildung 6:

HFQ-Mittelwertsverlauf pro Gruppe

2.6.6. Auswahl des Datenmaterials

Da es für die folgenden Berechnungen nicht möglich ist, mit allen 437 10-Sekunden-Werten pro Variable zu arbeiten, mußten

in einem weiteren Schritt die einzelnen Zeitabschnitte der Untersuchung so zusammengefaßt werden, daß sie möglichst repräsentativ den Wert der jeweiligen physiologischen Variablen zu diesem Zeitpunkt kennzeichnen.
Zuerst wurden für jede einzelne Versuchsperson 17 Kennwerte (für jede Variable einzeln) gebildet, deren genaue Bezeichnung der Tabelle 3 zu entnehmen ist.

Nr.	Bezeichnung	gemittelte Zeitstrecke	Anzahl der Intervalle
1	Antizipation der Injektion	40 sec.	4
2	Injektion	10 sec.	1
3	Injekt.: 1.Blutentnahme	60 sec.	6
4	Anfangsruhe (Mitte)	60 sec.	6
5	Anfangsruhe (Ende)	60 sec.	6
6	Anfang Zählen	20 sec.	2
7	Verlauf Zählen	180 sec.	18
8	Ruhe nach Zählen (Ende)	60 sec.	6
9	Lärm (Anfang)	20 sec.	2
10	Lärm (Verlauf)	220 sec.	22
11	Ruhe nach Lärm (Ende)	60 sec.	6
12	Kopfrechnen (Anf.)	20 sec.	2
13	Kopfrechnen (Verl.)	160 sec.	16

Nr.	Bezeichnung	gemittelte Zeitstrecke	Anzahl der Intervalle
14	Ruhe nach Rechnen (Ende)	60 sec.	6
15	Ergometer (Anfang)	20 sec.	2
16	Ergometer (Verlauf)	180 sec.	18
17	Ruhe nach Ergometer (Ende)	120 sec.	6

Tabelle 3:
Intervallauswahl für Varianzanalyse I.

In einem zweiten Schritt wurden für jede Versuchsperson 5 Kennwerte, wiederum für jede Variable einzeln gebildet, deren Bezeichnung aus Tabelle 4 zu entnehmen ist.

Nr.	Bezeichnung	gemittelte Zeitstrecke	Anzahl der Intervalle
1	Ruhe (Mitte + Ende der Anfangruhe)	120 sec.	12
2	Zählen	200 sec.	20
3	Lärm	240 sec.	24
4	Kopfrechnen	180 sec.	18

Nr.	Bezeichnung	gemittelte Zeitstrecke	Anzahl der Intervalle
5	Ergometer	200 sec.	20

Tabelle 4:
Intervallauswahl für Varianzanalyse II

2.6.7. Statistische Analyse der stressorinduzierten und medikamenteninduzierten Änderungen der physiologischen Parameter

Zur Erfassung unterschiedlicher Reaktionsverläufe bei den einzelnen Gruppen (Placebo, Pindolol, Cloxazolam und Kombination von Pindolol und Cloxazolam) wurde zuerst eine Varianzanalyse bei Meßwiederholung nach einem 2 (Geschlecht) x 4 (Medikamentenbedingung) x 17 (Situationen) Design für alle 6 Variablen (EMG, HLR, HLW, FPA,HFQ, PWG) gerechnet.

Im Folgeschritt wurde wiederum für jede der 6 Variablen eine Varianzanalyse mit einem 4-stufigen Gruppenfaktor (4 Medikamentenbedingungen) sowie einem 5-stufigen Meßwiederholungsfaktor (Situationen Ruhe, Zählen, Lärm, Kopfrechnen und Ergometer, wobei Ergometer bei der Variablen PWG und FPA wegen einer zu großen Anzahl von Missing Data entfiel) mit jeweils 12 Probanden pro Gruppe (11 bei HLW und HLR,9 bei

FPA) berechnet. An sich sollte bei dem vorliegenden Versuchsdesign eine multivariate Varianzanalyse zur Anwendung kommen, für eine derartige Rechenoperation ist jedoch die zur Verfügung stehende Probandenzahl zu gering, so daß lediglich unvariate Varianzanalysen berechnet werden konnten. Die Schätzung der Freiheitsgrade erfolgte konservativ nach Greenhouse & Geisser, 1959), wobei darauf hinzuweisen ist, daß durch eine konservative Schätzung der Freiheitsgrade das Signifikanzniveau unter Umständen unterschätzt wird, so daß an sich signifikante Unterschiede bei dieser Vorgehensweise teilweise als nicht signifikant bewertet werden (vgl. auch Winer, 1970).

Die Prüfung auf unterschiedliche Verlaufswerte für die einzelnen Gruppen bei den 5 Situationen Ruhe, Zählen, Lärm, Kopfrechnen und Ergometer sowie die Prüfung auf unterschiedliche Verlaufs- und Reaktionswerte zwischen den Gruppen erfolgte mittels t-Test für unabhängige bzw. abhängige Stichproben bzw. - falls die Standardabweichungen bei den Populationen zu unterschiedlich waren - mittels U-Test nach Mann-Whitney.

3. Ergebnisse

3.1. Persönlichkeitsprofile der Probanden der vier Gruppen

Die nach dem automatisierten Interpretationssystem von Lachar (1974) in der Modifizierung hinsichtlich deutscher Stichproben von Engel (1980) ausgewerteten Mittelwertsprofile der 4 Gruppen zeigt, daß keine der Gruppen in einer der MMPI-Skalen Werte außerhalb des Normbereichs zeigen, somit als psychisch nicht auffällig zu klassifizieren sind. Des weiteren bestehen keine Unterschiede in den MMPI-Mittelwertsprofilen zwischen den Gruppen, die Gruppen können somit hinsichtlich ihrer Persönlichkeitsprofile als homogen angesehen werden (siehe Abbildung 7 , S. 62)

3.2. Subjektive Beurteilungsmaße

3.2.1. Situationsbewertung

Tabelle 5 zeigt die subjektive Einschätzung der einzelnen Versuchsabschnitte durch die Probanden, d.h. weist die Mittelwerte der Scores aller Probanden ohne Berücksichtigung der einzelnen Medikamentengruppen auf. Hierbei wurde für jedes der 5 Kriterien (angenehm, unangenehm, langweilig, anstrengend, bedrohlich), die auf einer vierstufigen Ratingskale (0 - 3) beurteilt wurden, eine dreifaktorielle (Faktor 1 = Situationen, Faktor 2 = Geschlecht, Faktor 3 = Gruppe) Varianzanalyse gerechnet. Die Schätzung der Frei-

heitsgrade und damit der Irrtumswahrscheinlichkeit erfolgte konservativ nach Greenhouse & Geisser (1959).

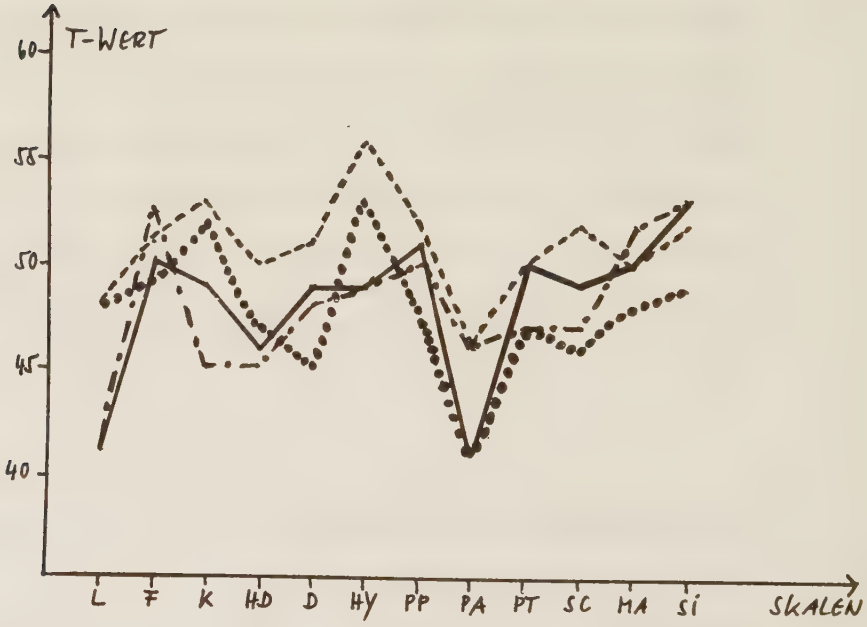


Abbildung 7

MMPI-Profile aus den Gruppenmittelwerten

- - - - Gruppe B = Pindolol

——— Gruppe T = Cloxazolam

••••• Gruppe P = Placebo

—•—•— Gruppe K = Pindolol + Cloxazolam

Ratingskala

0 : garnicht
1 : etwas
2 : ziemlich
3 : sehr

	Venen-punktion	Ruhe	Zählen	Kopf-rechnen	Ergo-meter 75 W	Schluß-Ruhe	F-Wert aus VA	Irrtumswahrscheinlichkeit bei konservativer Testung
angenehm	0.25	1.71	0.92	0.31	1.25	1.69	37.23	$p \leq .001$
unangenehm	1.02	0.23	0.27	1.31	0.35	0.29	30.80	$p \leq .001$
langweilig	0.29	0.75	0.81	0.17	0.08	0.90	13.67	$p \leq .001$
anstrengend	0.10	0.27	0.38	1.67	0.85	0.23	37.79	$p \leq .001$
bedrohlich	0.10	0.08	0.00	0.17	0.00	0.04	5.29	$p \leq .05$

Tabelle 5

Einschätzung der Versuchsabschnitte durch die Probanden (Mittelwerte aller 48 Probanden)

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Venenpunktion zum Legen des Verweilkatheters, Lärm und Kopfrechnen als etwa gleich unangenehm bezeichnet werden, Ruhe und Ergometerbelastung als angenehm. Bei den spezifischen Skalen wurden das Zählen als besonders langweilig, das Kopfrechnen als besonders anstrengend und der Lärm als besonders bedrohlich eingestuft.

Hierbei ist ersichtlich, daß sich einige Geschlechtsdifferenzen ergaben (Frauen tendieren dazu, den ganzen Versuch als weniger angenehm und speziell den Lärm als bedrohlich zu empfinden), ebenso konnte ein medikamentenspezifischer Effekt nachgewiesen werden, nämlich für die Skala unangenehm: hier zeigte sich, daß der gesamte Versuch (d.h. die Mittelwerte über die 7 Abschnitte) von den Probanden der Placebogruppe mit 0.63, der Cloxazolamgruppe mit 0.70, der Pindololgruppe mit 0.98 sowie der Kombinationsgruppe mit 0.54 bewertet wurde. Bei einem F-Wert von 4.81 bei 3 und 40 dF sind diese Unterschiede auf dem 1% Niveau signifikant und deuten an, daß v. a. die Pindolol-Gruppe den gesamten Versuch eher als unangenehm empfand.

3.2.2. Eigenschaftswörterliste (EWL)

Bei der Auswertung der EWL ergaben sich varianzanalytisch lediglich in den Befindlichkeitsbereichen Allgemeine Desaktivität mit den Subskalen Desaktiviertheit, Müdigkeit und Be-

nommenheit, dem Befindlichkeitsbereich Angst mit den Subskalen Deprimiertheit und Verträumtheit signifikante Medikamenten- bzw. Versuchseinflüsse, wohingegen sich in den Befindlichkeitsbereichen Leistungsbezogene Aktivität, Extraversion/Intraversion, Allgemeines Wohlbehagen, außer in den Subskalen Selbstsicherheit und Empfindlichkeit varianzanalytisch kein signifikanter Medikamenten- oder Gesamtversuchseffekt auf die Befindlichkeit der Probanden nachweisen ließ.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für den Befindlichkeitsbereich Allgemeine Desaktiviertheit mit den Faktoren B (= Gruppe), A (= Geschlecht) und P (= vor/nach dem Versuch).

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	307.866	3	102.622	0.944	
A	791.999	1	791.999	7.284	0.010
BA	46.964	3	15.654	0.144	
F 1	4349.098	40	108.727		
P	2.386	1	2.386	0.055	
BP	80.604	3	26.868	0.624	
AP	50.612	1	50.612	1.175	0.284
BAP	361.457	3	120.485	2.798	0.052
F 2	1722.495	40	43.062		
Total	7713.485	95			

Tabelle 6: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Befindlichlichkeitsbereich Allgemeine Desaktiviertheit

Hierbei läßt sich ein auf dem 1 %-Niveau signifikanter Geschlechtsunterschied nachweisen, dahingehend, daß weibliche Probanden stärker ausgeprägte Desaktiviertheit aufweisen als männliche.

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Subskala Desaktiviertheit des Befindlichkeitsbereiches Allgemeine Desaktiviertheit, wiederum nach einem 4 (Faktor B = Gruppen) x 2 (Faktor A = Geschlecht) x 2 (Faktor P = vorher/nachher) Design.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	289.88	3	96.62	0.86	
A	766.75	1	766.75	6.87	0.012
BA	71.22	3	23.74	0.21	
F 1	4462.21	40	111.55	0.03	
P	1.09	1	1.09	0.55	
BP	56.23	3	18.74	2.89	
AP	98.53	1	98.53	2.18	0.096
BAP	222.99	3	74.33		0.105
F 2	1363.67	40	34.09		
Total	7332.61	95			

Tabelle 7: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Subskala Desaktiviertheit

In dieser Subskala ergibt sich ein auf dem 2 %-Niveau signifikanter Geschlechtsunterschied, wiederum weisen weibliche Probanden eine größere Desaktiviertheit auf als männliche.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Subskala Müdigkeit des Befindlichkeitsbereiches Allgemeine Desaktiviertheit nach dem selben 4 x 2 x 2-Design.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	73.67	3	24.55	0.42	0.00953
A	429.42	1	429.42	7.41	
BA	41.01	3	13.67	0.23	
F 1	2315.69	40	57.89		
P	4.86	1	4.68	0.12	
BP	107.89	3	35.96	0.89	
AP	9.52	1	9.52	0.23	
BAP	283.62	3	94.54	2.36	0.08556
F 2	1600.30	40	40.00		
Total	4866.02	95			

Tabelle 8: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL Subskala Müdigkeit.

Auch in dieser Subskala ergibt sich ein auf dem 1 %-Niveau signifikanter Geschlechtsunterschied, wobei wiederum weibliche Probanden stärker ausgeprägtere Müdigkeit aufweisen als männliche.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Subskala Benommenheit des Befindlichkeitsbereiches Allgemeine Desaktiviertheit nach einem 4 x 2 x 2-Design.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	559.18	3	186.39	1.39	0.25714
A	523.04	1	523.04	3.92	0.05444
BA	36.68	3	12.22	0.09	
F1	5328.90	40	133.22		
P	50.38	1	50.38	0.96	
BP	51.61	3	17.20	0.33	
AP	0.62	1	0.62	0.01	
BAP	529.31	3	176.43	3.38	0.02724
F2	2084.84	40	52.12		
Total	9164.60	95			

Tabelle 9: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Subskala Benommenheit.

Hierbei ergab sich ein knapp auf dem 5 %-Niveau signifikanter Geschlechtsunterschied, wobei erneut Frauen ein größeres Aus-

maß an Benommenheit aufweisen als Männer, des weiteren ergibt sich eine auf dem 5 %-Niveau signifikante Wechselwirkung Gruppe x Geschlecht x vorher/nachher, d.h. daß die unterschiedlichen Medikamentenbedingungen bei männlichen und weiblichen Probanden unterschiedlichen Einfluß auf das Außmaß an Benommenheit im Versuchsablauf zeigen.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse nach einem 4 (Gruppe) x 2 (Geschlecht) x 2 (vorher/nachher)-Design für die Subskala Selbstsicherheit des Befindlichkeitsbereiches Allgemeines Wohlbehagen.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	175.68	3	58.56	0.33	0.14248
A	3.12	1	3.12	0.01	
BA	1019.78	3	339.92	1.91	
F 1	7096.30	40	177.40		
P	19.52	1	19.52	0.49	
BP	131.96	3	43.98	1.11	0.35506
AP	78.08	1	78.08	1.97	0.16750
BAP	363.87	3	121.29	3.07	0.03862
F 2	1580.42	40	39.51		
Total	10468.76	95			

Tabelle 10: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Subskala Selbstsicherheit.

Hierbei ergab sich eine auf dem 5 %-Niveau signifikante Wechselwirkung Gruppe x Geschlecht x vorher/nachher, d.h. daß die Medikamentenbedingungen unterschiedlichen Einfluß auf das Ausmaß an Selbstsicherheit im Versuchsverlauf auf männliche bzw. weibliche Probanden aufweisen, dahingehend, daß Frauen in der Cloxazolamgruppe geringere Selbstsicherheit nach dem Versuch empfinden als Männer, in der Pindololgruppe Männer hingegen nach dem Versuch eine geringere Selbstsicherheit empfinden als Frauen.

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse nach einem 4 x 2 x 2-Design für den Befindlichkeitsbereich Angst, der sich aus den Subskalen Ängstlichkeit, Deprimiertheit und Verträumtheit zusammensetzt.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	25.60	3	8.53	0.37	
A	13.53	1	13.53	0.58	
BA	82.27	3	27.42	1.19	0.32585
F 1	921.92	40	23.04		
P	67.06	1	67.06	7.37	0.00974
BP	16.83	3	5.61	0.61	
AP	2.38	1	2.38	0.26	
BAP	45.21	3	15.07	1.65	0.19177
F 2	364.00	40	9.10		
Total	1538.83	95			

Tabelle 11: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Befindlichkeitsbereich Angst.

Hierbei ergab sich ein auf dem 1 %-Niveau signifikanter Unterschied zwischen vor und nach dem Versuch, wobei dieser Unterschied auf signifikante Veränderungen in den Subskalen Deprimiertheit und Verträumtheit zurückzuführen ist, dahingehend, daß die Probanden vor dem Versuch größere Angst aufwiesen als danach. In der Subskala Ängstlichkeit zeigte sich kein Einfluß des Gesamtversuchs auf die Befindlichkeit der Probanden.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse in der Subskala Deprimiertheit des Befindlichkeitsbereiches Angst nach einem 4 x 2 x 2-Design.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	16.40	3	5.46	0.38	
A	0.55	1	0.55	0.03	
BA	50.87	3	16.95	1.20	0.32101
F 1	563.84	40	14.09		
P	27.25	1	27.25	4.71	0.03593
BP	9.17	3	3.05	0.52	
AP	0.00	1	0.00	0.00	
BAP	25.85	3	8.61	1.49	0.23176
F 2	231.30	40	5.78		
Total	925.27	95			

Tabelle 12: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Subskala Deprimiertheit.

Hierbei ergab sich ein auf dem 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zwischen vor und nach dem Versuch, die Probanden zeigten nach dem Versuch ein geringeres Ausmaß an Deprimiertheit als vor dem Versuch.

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse der Subskala Verträumtheit des Befindlichkeitsbereiches Angst nach einem 4 x 2 x 2-Design.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	39.20	3	13.06	0.10	
A	53.86	1	53.86	0.42	
BA	347.75	3	115.91	0.92	
F 1	5026.39	40	125.65		
P	199.25	1	199.25	4.92	0.03226
BP	161.59	3	53.86	1.33	0.27795
AP	7.96	1	7.96	0.19	
BAP	169.25	3	56.41	1.39	
F 2	1619.34	40	40.48		0.25876
Total	7624.62	95			

Tabelle 13: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Subskala Verträumtheit.

In dieser Subskala des Befindlichkeitsbereiches Angst ergibt sich ein auf dem 5 %-Niveau signifikanter Unterschied, die Probanden weisen vor dem Versuch ein stärkeres Ausmaß an

Verträumtheit auf als danach.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse der Subskala Empfindlichkeit des Befindlichkeitsbereiches Emotionale Gereiztheit nach einem 4 x 2 x 2-Design.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	86.04	3	28.68	0.23	
A	61.94	1	61.94	0.50	
BA	161.78	3	53.92	0.43	
F 1	4928.25	40	123.20		
P	337.25	1	337.25	12.56	0.00102
BP	24.08	3	8.02	0.29	
AP	0.00	1	0.00	0.00	
BAP	92.92	3	30.97	1.15	0.33924
F 2	1073.65	40	26.84		
Total	6765.95	95			

Tabelle 14: Zusammenfassung der Varianzanalyse: EWL-Subskala Empfindlichkeit.

Hierbei ergibt sich ein auf dem 1 %-Niveau signifikanter Unterschied zwischen vor und nach dem Versuch, die Probanden zeigen vor dem Versuch ein stärkeres Ausmaß an Empfindlichkeit als danach.

3.3. Statistische Analysen der physiologischen Parameter

3.3.1. Elektromyogramm (EMG)

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable EMG mit 12 Versuchspersonen pro Gruppe mit einem vierstufigen Gruppenfaktor sowie einem 5-stufigen Meßwiederholungsfaktor (die Situationen Ruhe, Lärm, Zählen, Kopfrechnen, Ergometer) .

Quelle	SS	FG (Korr)	MS	F	P
B	517.66	3	172.55	0.63	
F 1	11880.85	44	270.01		
P	1237.72	1	309.43	5.95	0.001
BP	564.87	3	47.07	0.90	
F 2	9139.61	44	51.92		
Total	23340.73				

Tabelle 15: Zusammenfassung der Varianzanalyse - Elektromyogramm.

Bei dieser Varianzanalyse ergibt sich lediglich ein hochsignifikanter Situationseffekt, jedoch kein Gruppeneffekt. Somit zeigt sich in diesem Parameter kein Medikamenteneinfluß. Der Situationseffekt ist hauptsächlich auf die Unterschiede der Muskelspannung in allen Belastungssituationen

im Vergleich zur Ruhesituation zurückzuführen.

Tabelle 16 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie in ausgewählten Versuchsbedingungen für die Variable EMG.

Aus den Mittelwerten der einzelnen Gruppen bei den verschiedenen Situationen ist ersichtlich, daß der varianzanalytisch erhobene Situationseffekt auf eine relativ gleich große Erhöhung der Muskelspannung bei den Belastungssituationen im Vergleich zu Ruhebedingungen zurückzuführen ist.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der U-Tests für die Variable EMG und zwar den Vergleich zwischen Kombinationsgruppe (K) und den restlichen 3 Gruppen (B, T und P) in den einzelnen Ruhebedingungen.

Hieraus ist ersichtlich, daß die Kombinationsgruppe in der Variablen EMG in den meisten Ruhebedingungen signifikant niedrigere Muskelspannung aufweist als die restlichen 3 Gruppen. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch stark eingeschränkt, da sich in der Varianzanalyse keine Gruppeneffekte zeigten.

Situationen (Sit.Nr.)	Gruppe B (Pindolol)		Gruppe T (Cloxazolam)	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Anf. Ruhe (5)	18.07	7.54	16.85	15.06
Verl.Zählen (7)	17.92	8.04	21.91	21.51
Verl.Kopfrechn. (13)	18.31	9.26	20.75	15.04
Verl.Ergo (16)	15.11	8.43	14.92	9.48

Situationen	Gruppe P (Placebo)		Gruppe K (Kombination)	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Anf. Ruhe (5)	16.97	8.23	9.87	6.01
Verl.Zählen (7)	21.80	11.65	17.12	7.10
Verl.Kopfrechn. (13)	20.61	10.85	21.23	10.64
Verl.Ergo (16)	18.26	8.82	15.19	9.87

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Situationen, in denen in der Variablen EMG signifikante Änderungen auftraten (EMG in μV_{ss}).

Gruppe						
Kombination		Non-Kombination			Situation	Sit.Nr. (VA)
$\bar{x}_1$	s_1	$\bar{x}_2$	s_2	p		
9.08	3.30	16.37	10.26	$\leq .01$	Ruhe nach Injektion	
9.87	6.01	17.30	10.52	$\leq .05$	Anfangsruhe	(5)
10.34	4.12	16.30	9.84	$\leq .05$	Ruhe nach Zählen	
8.56	2.84	15.79	10.22	$\leq .01$	Ruhe nach Lärm	
13.87	7.11	14.03	9.05	n.s.	Ruhe nach Rechnen	
12.64	5.99	17.71	9.59	$\leq .05$	Ruhe nach Ergometer	(17)

Tabelle 17: U-Test, vgl. Kombinationsgruppe (K) mit Nicht-Kombinationsgruppe (T, B, P) für die Variable EMG (in μV_{ss}).

3.3.2. Fingerpulsamplitude (FPA)

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable FPA für die 4 Situationen Ruhe, Zählen, Lärm und Kopfrechnen mit 9 Vpn/Gruppe. Aufgrund zu vieler Missing Data konnte die Ergometersituation nicht berücksichtigt werden, ebenso mußte auf die varianzanalytische Berechnung eines Geschlechtsfaktors verzichtet werden.

Quelle	SS	FG korrig.	MS	F	P
B	7986.23	3	2662.07	1.54	0.22189
F 1	55137.25	32	1723.03		
P	2627.17	1	875.72	5.20	0.004
BP	873.59	3	97.06	0.57	
F 2	16156.21	32	168.29		
Total	82780.47				

Tabelle 18: Zusammenfassung der Varianzanalyse: Fingerpulsamplitude.

Auch in diesen Variablen ergab sich in der VA lediglich ein hochsignifikanter Situations- , jedoch kein Gruppeneffekt.

Auf die Berechnung von t-Tests zur Erfassung medikamenteninduzierter Änderungen in dieser Variablen wurde verzichtet, da sich in den Varianzanalysen keine Gruppeneffekte ergaben.

Aus diesem Grund wird hier auch auf die tabellarische Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen in den einzelnen Situationen verzichtet.

3.3.3. Hautleitreaktion (HLR)

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse der VA für die Variable HLR (11 Vpn/Gruppe) mit einem 4-stufigen Gruppen- und einem 5-stufigen Meßwiederholungsfaktor (Ruhe, Lärm, Zählen, Kopfrechnen, Ergometer).

Quelle	SS	FG korrig.	MS	F	P
B	4.93	3	1.64	2.23	0.09884
F 1	29.41	40	0.73		
P	7.36	1	1.84	40.04	0.00000
BP	1.55	3	0.12	2.81	0.05
F 2	7.35	40	0.04		
Total	50.62				

Tabelle 19: Zusammenfassung der Varianzanalyse: Hautleitreaktion.

Hierbei ergeben sich ein hochsignifikanter Situationseffekt und eine signifikante WW Gruppe x Situation.

Hierin spiegeln sich Erhöhungen der phasischen Komponente der elektrodermalen Aktivität bei den einzelnen Belastungssituationen wider, des weiteren zeigen die beiden Medikamentenbedingungen unterschiedliche Beeinflussung dieser Variablen, wobei die Tranquilizer-Gruppe geringere Hautleitreaktionsamplituden als die Beta-Blocker-Gruppe aufweist.

Tabelle 20 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen, sowohl die Verlaufs- als auch die Reaktionswerte bei den einzelnen Situationen für die Variable HLR.

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der t- bzw. U-Tests für den Vergleich zwischen Tranquilizer-Gruppe (Gruppen T + K) und Non-Tranquilizer-Gruppe (Gruppen B + P) für die Variable HLR.

Situation (Sit.Nr.)	Gruppe B		Gruppe T	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Anf. Ruhe (5)	0.38	0.51	0.24	0.32
Verl.Zählen (7)	0.62	0.58	0.51	0.40
Verl.Lärm (10)	0.72	0.58	0.46	0.37
Verl.Rechnen (13)	0.76	0.47	0.86	0.37
Verl.Ergom.(16)	0.90	0.59	0.75	0.46
Reakt. a. Lärm	0.47	0.59	0.18	0.37
Reakt. a. Rechnen	1.11	1.00	0.96	0.86
Reakt. a. Ergom.	1.25	1.14	1.23	1.05

Situation	Gruppe P		Gruppe K	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Anf. Ruhe (5)	0.42	0.26	0.22	0.28
Verl.Zählen (7)	0.83	0.45	0.43	0.32
Verl.Lärm (10)	1.01	0.45	0.40	0.32
Verl.Rechnen (13)	0.88	0.46	0.73	0.33
Verl.Ergo (16)	1.01	0.44	0.73	0.42
Reakt. a. Lärm	0.55	0.59	0.15	0.42
Reakt. a. Rechnen	1.42	0.66	1.08	0.98
Reakt. a. Ergo	1.26	0.74	0.71	0.64

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Situationen, bei denen in der Variablen HLR signifikante Änderungen zu verzeichnen waren (HLR in $\mu S/cm^2$).

Tranquilizer		Non-Tranquil.				
$\bar{x}_1$	s_1	$\bar{x}_2$	s_2	p	Situationen	Sit.Nr. (VA)
0.53	0.75	0.79	0.80	n.s.	Reaktion auf Zählen	6
0.80	0.81	1.43	0.81	$\leq$.01	Reaktion auf Lärm	9
0.21	0.34	0.50	0.60	$\leq$.05 (U)	Reaktion auf Rechnen	12
0.68	0.61	0.90	0.66	n.s.	Reaktion auf Ergometer	15
0.21	0.29	0.40	0.41	$\leq$ .01 (U)	Anfangsruhe	5
0.27	0.38	0.47	0.43	n.s.	Ruhe nach Zählen	8
0.25	0.32	0.48	0.33	$\leq$ .019	Ruhe nach Lärm	11
0.41	0.30	0.63	0.40	$\leq$ .046	Ruhe nach Rechnen	14
0.46	0.35	0.74	0.51	n.s. (U)-Test	Verlauf Zählen	7
0.41	0.34	0.89	0.53	$\leq$ .01 (U)	Verlauf Lärm	10
0.77	0.34	0.82	0.44	n.s.	Verlauf Rechnen	13
0.74	0.46	1.00	0.50	n.s.	Verlauf Ergometer	16
0.29	0.32	0.55	0.49	$\leq$ .05 (U)	Ruhe nach Ergometer	17

Tabelle 21: t-Test bzw. U-Test-Vergleich Tranquilizer-Gruppe (T + K) gegen Non-Tranquilizer-Gruppe (P,B) für die Variable Hautleitreaktion (HLR in $\mu S/cm^2$).

Abbildung 8 zeigt den Einfluß von Cloxazolam auf die phasischen Hautleitwertsänderungen.

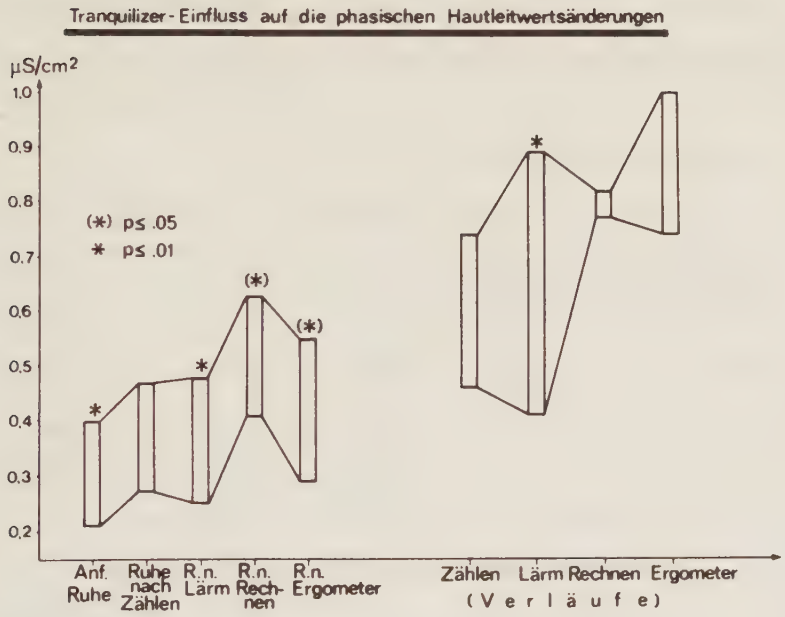


Abbildung 8: Cloxazolameinfluß auf die Hautleitreaktion. Höhere Werte = Non-Tranquilizer-Gruppe (Gruppen B + P), niedrigere Werte = Tranquilizer-Gruppe (Gruppen T + K).

Hierbei ist ersichtlich, daß in den Tranquilizer-Gruppen eine signifikante ($p \leq .01$) Reduktion der phasischen Hautleitwertsänderungen während der Lärmsituation erfolgte, des weiteren signifikante Reduktionen der Hautleitreaktion in den Situationen Anfangsruhe, Ruhe nach Lärm, Ruhe nach Ergometer ($p \leq .01$) sowie Ruhe nach Kopfrechnen.

3.3.4. Hautleitwert (HLW)

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der VA mit einem 2 (Geschlecht) x 4 (Gruppen) x 17 (Situationen)-Design für die Variable HLW mit 5 Vpn/Gruppe.

Quelle	SS	FG korrig.	MS	F	P
A	11345.33	1	11345.33	2.72	0.10838
B	48331.62	3	16110.54	3.87	0.01804
AB	1891.13	3	630.37	0.15	
F 1	133082.67	32	4158.83		
P	20349.36	1	1271.83	29.20	0.00000
AP	535.74	1	33.48	0.76	
BP	3550.04	3	73.95	1.69	0.18
ABP	1106.21	3	23.04	0.52	
F 2	22300.97	32	43.55		
Total	242493.12				

Tabelle 21: Zusammenfassung der Varianzanalyse: Hautleitwert.

Hierbei ergibt sich ein hochsignifikanter Situationseffekt, des weiteren ein signifikanter Gruppeneffekt.
Die Variable Hautleitwert zeigt somit sowohl signifikante Reaktionen auf die einzelnen Situationsbedingungen, des weiteren unterschiedliche Einflüsse der Medikamentenbedingungen, wobei wiederum Tranquilizer zu einer Erniedrigung der tonischen Komponente der elektrodermalen Aktivität führen.

Tabelle 22 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen für die 4 Gruppen in den einzelnen Verlaufs- und Reaktionswerten für die Variable HLW.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der t- bzw. U-Test-Vergleiche zwischen Tranquilizer- (Gruppen T + K) und Non-Tranquilizer- (Gruppen B + P) Gruppen für die Variable Hautleitwert.

Situationen	Sit.Nr.(VA)	Gruppe B (Pin)		Gruppe T (Clox)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Anfangsruhe	5	19.78	16.28	16.37	12.04
Verl. Zählen	7	27.04	17.75	23.17	15.03
Verl. Lärm	10	25.47	15.45	20.65	13.85
Verl. Rechnen	13	33.52	17.02	31.17	11.95
Verl. Ergom.	16	35.24	16.75	31.32	15.51
Anfang Zählen	6	8.90	10.21	8.26	10.45
Anfang Lärm	9	7.40	6.09	4.92	4.98
Anfang Rechnen	12	14.95	9.21	14.71	9.62
Anfang Ergom.	15	12.57	10.45	12.40	10.94

Situationen	Sit.Nr. (VA)	Gruppe P (Plac)		Gruppe K (Komb)	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Anfangsruhe	5	26.11	15.68	16.63	15.75
Verl. Zählen	7	38.48	20.77	20.27	14.90
Verl. Lärm	10	38.86	21.15	19.20	15.22
Verl. Rechnen	13	46.20	26.90	26.89	13.28
Verl. Ergom.	16	49.34	27.18	27.20	16.63
Anfang Zählen	6	15.66	13.74	5.29	5.90
Anfang Lärm	9	11.54	7.34	3.56	5.07
Anfang Rechnen	12	21.36	16.03	9.88	9.99
Anfang Ergom.	15	14.99	9.91	7.34	6.09

Tabelle 22: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Situationen, bei denen in der Variablen HLW signifikante Änderungen auftreten (HLW in $\mu S/cm^2$).

Tranquilizer		Non-Tranquil.				
$\bar{x}_1$	s_1	$\bar{x}_2$	s_2	p	Situation	Sit.Nr (VA)
5.95	5.85	12.28	12.33	n.s.	Reaktion auf Zählen	6
4.21	4.96	9.47	6.93	$\leq$.01 (U)	Reaktion auf Lärm	9
9.28	7.75	15.83	12.77	$\leq$.05 (U)	Reaktion auf Rechnen	12
9.94	7.90	15.12	9.70	$\leq$.05	Reaktion auf Ergometer	15
21.15	14.60	31.98	19.13	$\leq$.05	Verlauf Zählen	7
19.31	14.20	31.26	18.99	$\leq$.05	Verlauf Lärm	10
28.62	12.38	39.41	21.94	n.s. (U)	Verlauf Rechnen	13
28.42	16.24	41.97	22.32	$\leq$.05	Verlauf Ergometer	16
16.00	13.69	22.46	15.53	n.s.	Anfangsruhe	5
17.98	13.65	26.28	16.43	n.s.	Ruhe nach Zählen	8
17.50	14.10	26.35	16.61	$\leq$.05	Ruhe nach Lärm	11
20.40	13.35	30.68	19.88	$\leq$.05	Ruhe nach Rechnen	14
21.47	13.67	31.85	19.16	$\leq$.05 (U)	Ruhe nach Ergometer	17

Tabelle 23: t-Test und U-Test Vergleiche von Tranquilizer (T + K) und Non-Tranquilizer-Gruppe für den HLW (HLW $\mu S/cm^2$).

Abbildung 9 zeigt den Einfluß von Cloxazolam auf den tonischen Hautleitwert.

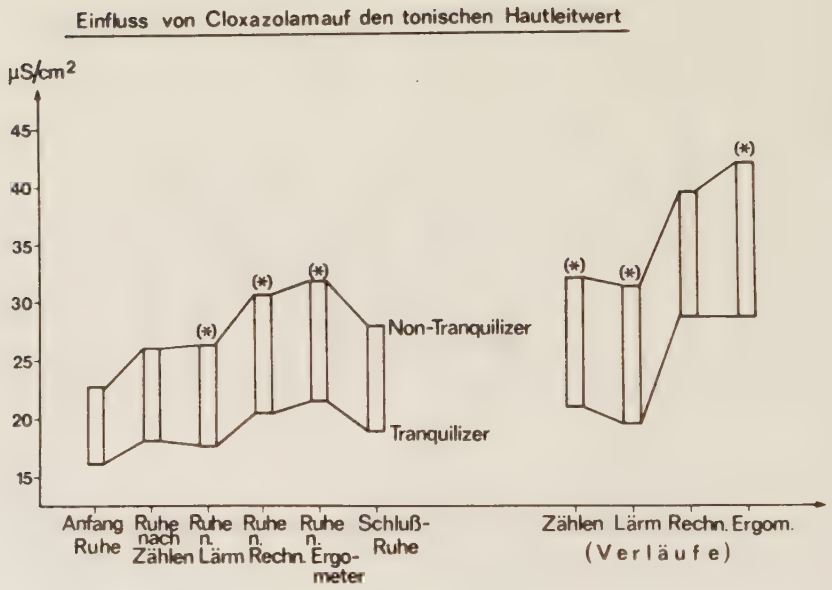


Abbildung 9: Einfluß von Cloxazolam auf den tonischen Hautleitwert. Höhere Werte = Non-Tranquilizer-Gruppe (Gruppen B + P), niedrigere Werte = Tranquilizer-Gruppe (Gruppen T + K).

(*) = $p \leq .05$

Hierbei zeigt sich eine signifikante ($p \leq .05$) Erniedrigung des HLW in den Ruhesituationen nach Lärm, Rechnen und Ergometer sowie eine signifikante ($p \leq .05$) Erniedrigung in der HLW-Erhöhung bei den Situationen Zählen, Lärm und Ergometer.

3.3.5. Herzfrequenz (HFQ)

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der VA mit einem 2 (Geschlecht) x 4 (Gruppen) x 17 (Situation)-Design für die Variable HFQ mit 6 Vpn/Gruppe.

	SS	FG korrig.	MS	F	P
A	13960.13	1	13960.13	11.31	0.0017
B	15132.47	3	5044.15	4.08	0.01269
AB	4866.74	3	1622.24	1.31	0.28287
F 1	49343.19	40	1233.57		
P	68478.93	1	4279.93	175.65	0.0000
AP	420.17	1	26.26	1.07	0.37263
BP	5376.92	3	112.01	4.59	0.0074
ABP	1874.52	3	39.05	1.60	0.203
F 2	15593.58	40	24.36		
Total	175046.69				

Tabelle 24: Zusammenfassung der Varianzanalyse: Herzfrequenz.

Hierbei zeigen sich sowohl ein hochsignifikanter Geschlechtseffekt sowie ein hochsignifikanter Gruppen- und Situationseffekt, des weiteren ist die WW Gruppe x Situationen signifikant.

Die Variable HFQ zeigt situationsspezifische Änderungen, ebenso unterschiedliche Beeinflussung durch die Medikamente, unterschiedliche Verlaufswerte bei männlichen und weiblichen Probanden sowie unterschiedliches Ausmaß der Medikamentenwirkung bei den einzelnen Gruppen in den Situationsbedingungen.

Tabelle 24 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den verschiedenen Situationsbedingungen für die Variable Herzfrequenz.

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der t- und U-Test-Vergleiche zwischen der Beta-Blocker (Gruppen B + K) und Non-Beta-Blocker-Gruppe (Gruppen T + P) in den Verlaufswerten für die Variable Herzfrequenz.

Situationen	Sit.Nr.(VA)	Gruppe B (Pind.) $\bar{x}$	s	Gruppe T (Clox.) $\bar{x}$	s
EKG		72.92	18.89	75.58	11.24
Anf. Ruhe	(5)	61.65	11.49	65.61	8.64
Anf. Zählen	(6)	65.42	13.39	79.00	8.19
Verl. Zählen	(7)	63.79	13.25	74.42	6.36
Anf. Kopfrechn.	(12)	72.84	14.64	93.36	9.05
Verl. Kopfrechn.	(13)	69.59	14.16	86.23	11.04
Anfang Ergom.	(15)	75.78	11.61	86.33	9.41
Verl. Ergom.	(16)	88.67	10.62	105.32	12.82
Ende Ergom.		91.09	11.06	108.62	14.61

Situationen	Sit.Nr. (VA)	Gruppe P (Plac.) $\bar{x}$	s	Gruppe K (Komb.) $\bar{x}$	s
EKG		68.33	9.31	69.08	9.55
Anf. Ruhe	(5)	64.46	6.87	57.94	10.15
Anf. Zählen	(6)	76.87	12.74	68.16	11.79
Verl. Zählen	(7)	69.99	9.00	64.34	11.45
Anf. Kopfrechn.	(12)	94.76	18.62	74.07	8.35
Verl. Kopfrechn.	(13)	87.04	18.06	69.32	10.49
Anfang Ergom.	(15)	83.05	10.23	74.72	9.81
Verl. Ergom.	(16)	101.79	7.95	89.36	8.87
Ende Ergom.		105.29	8.81	90.91	9.28

Tabelle 24: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Situationen, bei denen in der Variable HFQ signifikante Änderungen auftraten (HFQ in Schläge/min.).

Beta-Blocker		Non-Beta-Bl.				
$\bar{x}_1$	s_1	$\bar{x}_2$	s_2	p	Situationen	Sit.Nr. (VA)
59.81	10.70	66.78	10.23	$\leq .025$	Versuchsbeginn	
59.78	10.96	64.97	7.78	$\leq .05$	Anfangsruhe (Ende)	5
60.64	10.71	65.15	7.75	$\leq .05$ (U)	Ruhe nach Zählen	8
61.20	10.77	66.37	8.36	n.s.	Ruhe nach Lärm	11
62.16	11.19	66.57	6.96	$\leq .05$ (U)	Ruhe nach Rechnen	14
62.75	11.92	67.79	7.64	$\leq .05$ (U)	Ruhe nach Ergometer	17
66.79	12.42	77.93	10.53	$\leq .001$	Beginn Zählen	6
64.07	12.11	72.20	7.95	$\leq .01$	Verlauf Zählen	7
61.82	11.32	68.64	8.55	$\leq .01$ (U)	Ende Zählen	
60.74	10.48	66.05	7.66	$\leq .05$	Anfang Lärm	9
60.87	11.26	66.15	7.66	$\leq .05$ (U)	Verlauf Lärm	10
61.43	11.62	65.67	7.71	$\leq .05$ (U)	Ende Lärm	
73.46	11.67	94.06	14.34	$\leq .0000$	Beginn Rechnen	12
69.46	12.19	86.63	14.94	$\leq .0001$	Verlauf Rechnen	13
67.35	13.68	81.95	13.16	$\leq .0005$	Ende Rechnen	
75.25	10.53	84.70	9.76	$\leq .0023$	Beginn Ergometer	15
89.02	9.57	103.56	10.59	$\leq .0000$	Verlauf Ergometer	16
91.61	10.08	108.21	12.78	$\leq .0000$	Ende Ergometer	

Tabelle 25: Herzfrequenz: t- und U-Test-Vergleiche zwischen Beta-Blocker- (B + K) und Non-Beta-Blocker- (T + P) Gruppen (HFQ in Schläge/min.).

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse der t-Test-Vergleiche zwischen Beta-Blocker- (Gruppen B + K) und Non-Beta-Blocker- (Gruppen T + P) Gruppe in den Reaktionsamplituden der Herzfrequenz auf die einzelnen Situationsbedingungen.

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der t-Test-Vergleiche zwischen männlichen und weiblichen Probanden für die Variable Herzfrequenz für die Situationen, die für den in der Varianzanalyse errechneten Geschlechtseffekt relevant sind.

Beta-Blocker		Non-Beta-Bl.			
$\bar{x}_1$	s_1	$\bar{x}_2$	s_2	p	Situationen
4.27	4.76	7.17	6.26	≤.05	Verl. Zählen/Ruhe v. Zählen
7.00	6.64	12.90	10.35	≤.05	Reaktion auf Zählen
4.97	4.38	9.29	8.52	≤.05	Ampl. Zählen (U-Test)
1.35	5.49	2.07	4.50	n.s.	Abfall nach Zählen
12.59	4.18	28.14	13.30	≤.001	Reaktion auf Rechnen
6.45	3.99	12.63	7.17	≤.001	Amplitude Rechnen
6.11	5.91	12.46	7.37	≤.001	Abfall nach Rechnen
13.41	5.35	18.05	6.63	≤.01	Reaktion auf Ergometer
16.22	5.01	23.61	12.40	≤.05	Amplitude Ergometer (U-Test)
23.37	6.40	34.71	10.12	≤.001	Abfall nach Ergometer
91.00	9.99	106.95	11.92	≤.000	Ende Ergometer
1.42	4.89	-11.03	16.88	≤.001	Reaktion Ergometer/Reaktion Rechnen (U-Test)
6.67	3.82	16.13	10.30	≤.001	Reaktion Rechnen/Reaktion Zählen
-1.79	4.06	9.36	14.29	≤.001	Reaktion Rechnen/Reaktion Ergometer (U-Test)
8.46	4.51	6.76	9.57	n.s.	Reaktion Ergometer/Reaktion Zählen
10.84	8.72	5.25	8.18	≤.026	EKG-HFQ ./. HFQ zu Versuchsbeginn

Tabelle 26: t-Test-Vergleiche zwischen Beta-Blocker (Gruppen B + K) und Non-Beta-Blocker-(Gruppen T + P)-Gruppe für die Reaktionsamplituden der Variablen Herzfrequenz (HFQ in Schläge/min.).

HFQ Pindolol	(BK, weibl.)	vs Non-Pindolol	(TP, weibl.)		
Takte	x_1	s_1	x_2	s_2	p
360	71.25	11.74	70.07	8.20	n.s. 1. Abfall nach Ergom.
368 - 369	69.66	12.08	66.77	8.98	n.s. 2. Abfall nach Ergom.
Pindolol	**(BK, männl.)**	**vs Non-Pindolol**	**(TP, männl.)**		
360	54.63	5.15	66.39	5.40	.0000 Initialabfall n. Ergom.
368 - 369	53.05	5.06	6 .16	6.29	.0000 2. Abf. nach Ergom.
Pindolol	**(BK, weibl.)**	**vs Pindolol**	**(TP, männl.)**		
EKG	78.75	13.05	71.00	7.59	n.s. EKG
3	63.32	9.76	52.92	5.02	.05 Ruhewert (Versuchsbeginn)
360	71.25	11.74	54.63	5.15	.001 1. Abf. nach Ergom.
368 - 369	69.66	12.08	53.05	5.06	.001 2. Abf. nach Ergom.
102 - 105	66.72	10.51	52.83	5.94	.001 Ruhe vor Zählen (=AR)
300 - 320	68.55	10.62	55.21	5.31	.001 Ruhe vor Ergometer
350 - 360	74.74	11.50	58.62	5.84	.001 Abf. nach Ergom.(= R u. Erg)
278 - 285	69.45	12.11	54.40	5.34	.001 Abf. nach Rechnen

Tabelle 27: Herzfrequenz: t-Test-Vergleiche zwischen männlichen und weiblichen Probanden (HFQ in Schläge/min.).

Abbildung 10 zeigt den Einfluß beta-adreneger Stimulierung auf die Herzfrequenz.

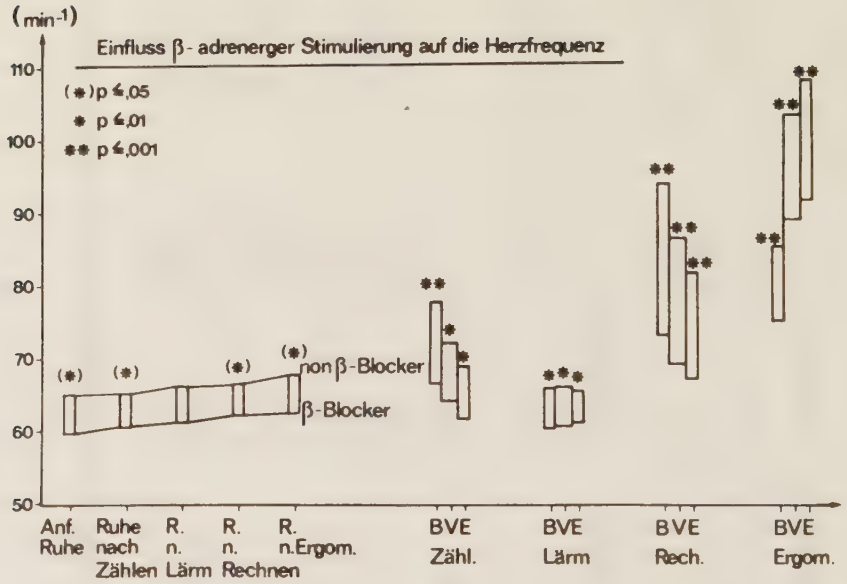


Abbildung 10: Einfluß beta-adrenerger Stimulierung auf die Herzfrequenz (Beta-Blocker-Gruppe = Gruppe B + K), Non-Beta-Blocker-Gruppe = Gruppe T + P.)
B = Beginn, V = Verlaufswert, E = Ende der jeweiligen Situationsbedingungen, R = Ruhewert nach den jeweiligen Situationsbedingungen. (*) = p≤.05, * = p≤.01, ** = p≤.001.

Hierbei zeigt sich eine signifikante ($p \leq .05$) Reduktion der HFQ durch Beta-Blocker in den Ruhewerten, außer der Ruhe nach Lärm, sowie eine signifikante Reduktion ($p \leq .05$) in den Verlaufswerten (V) bei den Situationen Zählen und Lärm, hochsignifikant ($p \leq .001$) bei Rechnen und Ergometer, hochsignifikante Reduktion ($p \leq .001$) der Reaktionsamplitude (B) auf die Situationen Zählen, Rechnen und Ergometer, signifikant ($p \leq .05$) beim Lärm, ebenso hochsignifikante Reduktion ($p \leq .001$) des Rückgangs zum Ruhewert (E) nach den Situationen Rechnen und Ergometer, signifikant ($p \leq .05$) bei Zählen und Lärm.

3.3.6. Pulswellengeschwindigkeit (PWG)

Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse der VA mit einem 2 (Geschlecht) x 4 (Gruppe) x 15 (Situationen, ohne die Situation 15 und 16)-Design für die Variable PWG mit 6 Vpn/Gruppe.

Quelle	SS	FG korrig.	MS	F	P
A	17.89	1	17.89	2.10	0.15503
B	3.76	3	1.25	0.14	
AB	37.53	3	12.51	1.46	0.23770
F 1	340.82	40	8.52		
P	6.17	1	0.44	21.13	0.00000
AP	0.34	1	0.02	1.19	0.27596
BP	1.77	3	0.04	2.02	0.12
ABP	1.23	3	0.02	1.41	0.25
F 2	11.68	40	0.02		
Total	421.24				

Tabelle 28: Zusammenfassung der Varianzanalyse: Pulswellengeschwindigkeit.

Varianzanalytisch ergibt sich somit für die Pulswellengeschwindigkeit ein hochsignifikanter Situationseffekt dahingehend, daß dieser Parameter des cardiovaskulären Systems auf die einzelnen Belastungssituationen mit einer Erhöhung reagiert.

Tabelle 29 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Verlaufs- und Reaktionswerten für die einzelnen Situationen für die Variable Pulswellengeschwindigkeit.

Situationen	Sit. Nr. (VA)	Gruppe $\bar{x}$	B (Pind.) s	Gruppe $\bar{x}$	T (Clox.) s
Anf. Ruhe	5	5.24	0.73	5.26	0.92
Verl. Zählen	7	5.35	0.70	5.46	0.98
Verl. Lärm	10	5.31	0.67	5.33	0.90
Verl. Rechnen	13	5.42	0.77	5.61	1.07
Verl. Ergo	16	5.75	0.68	6.1	1.19
Reakt. a. Zählen	6	0.10	0.14	0.27	0.27
Ampl. Zählen (= Beginn ./. Ende)		0.02	0.13	0.12	0.13
Reakt. a. Rechnen	12	0.20	0.27	0.53	0.47
Ampl. Rechnen		0.06	0.20	0.17	0.09
Abf. n. Rechnen		0.08	0.18	0.17	0.23
Reakt. a. Ergo	15	0.19	0.12	0.30	0.20
Abf. n. Ergo		0.14	0.18	0.29	0.13

Tabelle 29 - 1. Teil: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Situationen, in denen bei der Variablen Pulswellengeschwindigkeit signifikante Veränderungen zu verzeichnen waren (PWG in m/sec.).

Situationen	Sit. Nr. (VA)	Gruppe P (Placeb.) $\bar{x}$	s	Gruppe K (Komb.) $\bar{x}$	s
Anf. Ruhe	5	5.41	0.67	5.29	0.81
Verl. Zählen	7	5.61	0.67	5.34	0.81
Verl. Lärm	10	5.48	0.72	5.31	0.79
Verl. Rechnen	13	5.80	0.71	5.40	0.75
Verl. Ergo	16	6.34	0.84	5.55	0.89
Reakt. a. Zählen	6	0.26	0.22	0.14	0.14
Ampl. Zählen (= Beginn ./. Ende)		0.13	0.20	0.11	0.07
Reakt. a. Rechnen	12	0.47	0.35	0.13	0.11
Ampl. Rechnen		0.06	0.24	0.02	0.13
Abf. n. Rechnen		0.19	0.21	0.03	0.15
Reakt. a. Ergo	15	0.33	0.15	0.15	0.11
Abf. n. Ergo		0.36	0.13	0.12	0.07

Tabelle 29 - 2. Teil: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Situationen, in denen bei der Variablen Pulswellengeschwindigkeit signifikante Veränderungen zu verzeichnen waren (PWG in m/sec.).

Tabelle 30 zeigt die Ergebnisse des t-Test-Vergleichs zwischen Beta-Blocker (Gruppen B + K) und Non-Beta-Blocker-Gruppen (Gruppen T + P) für die Variable Pulswellengeschwindigkeit.

Beta-Blocker		Non-Beta-Blocker				
$\bar{x}_1$	s_1	$\bar{x}_2$	s_2	p	Situationen	Sit. Nr.(VA)
0.05	0.12	0.19	0.19	≤.01 (U)	Anfang Zählen	6
0.009	0.13	0.12	0.16	≤.003	Amplitude Zählen	7
0.06	0.16	0.16	0.21	n.s. (U)	Abfall Zählen	
0.17	0.21	0.50	0.41	≤.001	Anfang Rechnen	12
0.04	0.17	0.12	0.18	n.s.	Amplitude Rechnen	13
0.07	0.15	0.23	0.24	≤.05 (U)	Abfall Rechnen	
0.17	0.12	0.32	0.18	≤.01	Anfang Ergometer	15
0.13	0.13	0.32	0.13	≤.0000	Abfall Ergometer	

Tabelle 30: t-Test-Vergleich zwischen Beta-Blocker (Gruppen B + K) und Non-Beta-Blocker-Gruppen (Gruppen T + P) für die Variable Pulswellengeschwindigkeit(PWG in m/sec.)

Abbildung 11 zeigt den Einfluß beta-adrenerger Impulse auf den Blutdruck.

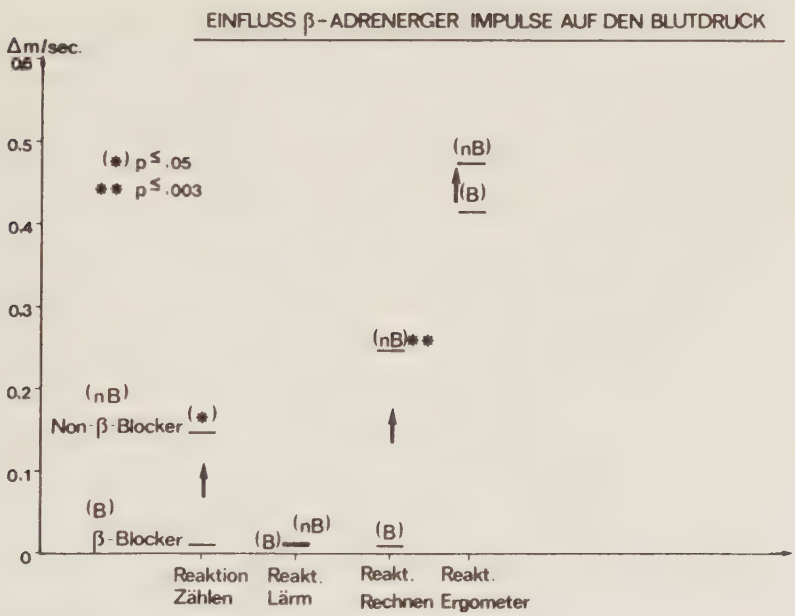


Abbildung 11: Einfluß beta-adrenerger Impulse auf die Pulswellengeschwindigkeit als indirektes Blutdruckmaß. Höhere Werte: Non-Beta-Blocker-Gruppe (Gruppen T + P), niedrigere Werte: Beta-Blocker-Gruppe (Gruppen B + K).
(*) = p≤.05, ** = p≤.003

Hierbei zeigt sich eine signifikante ($p \leq .05$) Reduktion der Reaktionsamplitude bei den Situationen Zählen sowie eine hochsignifikante ($p \leq .003$) Reduktion der Reaktionsamplitude bei der Situation Kopfrechnen.

4. Diskussion

4.1. Subjektive Beurteilung der Stimulationsbedingungen

Die subjektive Beurteilung der allgemeinen " Angenehmheit " versus " Unangenehmheit " ergab, daß sowohl Venenpunktion , Lärm als auch Kopfrechnen als etwa gleich unangenehm bezeichnet werden, die Ruhesituation sowie die physische Ergometerbelastung als angenehm eingestuft wurden. Dieses Ergebnis hinsichtlich der gleichen Wertigkeit in der Dimension " unangenehm " der Situationen Venenpunktion, Lärm und Kopfrechnen stimmt mit denen unserer früheren Stressuntersuchungen an gesunden Probanden überein (Albus, 1977), bei der ebenfalls einer relativ gleichwertigen subjektiven Beurteilung der verschiedenen Situationen differente physiologische Reaktionsmuster gegenüberstanden, eine geringe Kovaration zwischen diesen beiden Reaktionsebenen zu verzeichnen war, auf die von Birbaumer (1977) sowie Hodgson & Rachmann (1974) ebenfalls hingewiesen wird. Bei den spezifischen Skalen wurde das Zählen als besonders langweilig, das Kopfrechnen als besonders anstrengend eingestuft. Daraus kann gefolgert werden, daß die der Lärmsituation innewohnenden Komponenten, nämlich aversive externe Stimulation, der sich das Individuum passiv ausgeliefert sieht und gegen die es keine coping-Mechanismen einsetzen kann, also angstinduzierend wirken (Lader, 1982), am bedrohlichsten empfunden werden, somit von den gewählten Stimulationsbedingungen die größte angstauslösende Potenz beinhalten.

Kopfrechnen hingegen, eine Situation, die einen hohen Aufforderungscharakter besitzt, der jedoch seitens des Individuums mit aktivem Handeln begegnet werden kann, wird als kaum bedrohlich, jedoch als signifikant anstrengender als die anderen Situationen eingestuft. Dieser Unterschied in der subjektiven Beurteilung der beiden Situationen Rechnen und Lärm kann als Hinweis dafür gewertet werden, daß der Angstcharakter einer Situation durch aktives Handeln des Individuums herabgesetzt werden kann. Die im Vergleich zu diesen beiden Stressoren unterschiedliche Qualität der physischen Belastungssituation Ergometer spiegelt sich auch in den Schätzskalen wider, die relativ größte körperliche Anstrengung wird von den Probanden als wesentlich geringer im Vergleich zur Kopfrechensituation eingestuft, die Situation an sich wird insgesamt als angenehm empfunden. Bei der varianzanalytischen Auswertung ergaben sich Geschlechtsdifferenzen dahingehend, daß Frauen dazu tendieren, den Gesamtversuch als weniger angenehm und vor allem die Lärmsituation als bedrohlicher zu empfinden, ein Effekt, der wohl am ehesten unterschiedliches Rollenverhalten zeigt, in dem Sinne, daß die von Männern erwartete größere Toleranz gegenüber Belastungssituationen sich bei der Ausfüllung der ratings im Sinne einer Antworttendenz hinsichtlich sozialer Erwünschtheit niederschlägt (Hodges, 1976). Im weiteren ergab sich ein medikamentenspezifischer Effekt dahingehend, daß die Pindololgruppe den Gesamtversuch am unan-

genehmstensten empfand. Dieser Befund ist überraschend, zu diskutieren ist, ob sich die bei Patienten mit Angstsymptomatik positiv auswirkende Reduktion der als unangenehm empfundenen autonomen Reaktionen (Johnson et al, 1976; Tanna et al, 1977) bei nicht ängstlichen gesunden Probanden gegenteilig auswirkt, von diesen die durch Beta-Rezeptorenblockade hervorgerufenen Bradykardie als unangenehm eingestuft wird, der tranquilizerinduzierte sedierende Effekt (Kombinationsgruppe) zur Kompensation fehlt und sich somit in der Beurteilung der Versuchssituation niederschlägt.

4.2. Einschätzung der Medikamentenwirkung und des Gesamtversuchs durch die EWL.

Für die einzelnen Befindlichkeitsbereiche ergab sich lediglich eine durchwegs größere allgemeine Desaktivität bei den weiblichen Probanden, die sich in sämtlichen Subskalen dieses Befindlichkeitsbereiches (Desaktiviertheit, Benommenheit, Müdigkeit) nachweisen läßt, wobei dieser Unterschied nicht auf Medikamentenwirkung zurückzuführen ist. Bei Frauen ist also eine Tendenz, externen Belastungssituationen eher mit passivem Verhalten zu begegnen, andererseits jedoch diese Belastungssituationen als unangenehm zu empfinden, zu vermuten. Dies ist mit der Hypothese, daß Situationen, die passiv hingenommen werden, denen kein oder wenig aktives Handeln entgegengesetzt wird, eher als unangenehm und bedrohlich erlebt

werden, wie sich dies in den Geschlechtsunterschieden bei der subjektiven Beurteilung der Situationen gleichfalls dokumentiert, vereinbar. Schließlich zeigte sich im Befindlichkeitsbereich " Angst " eine Verminderung nach dem Versuch, in der sich wohl die Differenz zwischen der Antizipation unbekannter Belastungssituationen, die angstinduzierend ist (Sommerville et al, 1971; Hodges & Spielberger, 1966) und dem Angstausmaß nach Beendigung der Belastungssituation, zu einem Zeitpunkt, zu dem keine neuen, unbekannten Stimulationsbedingungen mehr erwartet werden müssen, widerspiegelt. Dieser signifikante Unterschied im Befindlichkeitsbereich Angst spiegelt sich in den Subskalen Deprimiertheit und Verträumtheit, die nach Versuchsende geringere Werte aufwiesen, wider. Wiederum ist wie bei dem Befindlichkeitsbereich Allgemeine Desaktivität keine Veränderung durch die Medikamentenapplikation feststellbar, d. h. in der subjektiven Befindlichkeitsskalierung sind keine positiven Medikamentenwirkungen nachweisbar. Der einzige medikamentös bedingte Gruppenunterschied bestand in den Subskalen Selbstsicherheit und Benommenheit in einer signifikanten Wechselwirkung zwischen Gruppe/Geschlecht und vorher/nachher, die darauf zurückzuführen ist, daß sowohl die Pindolol- als auch Cloxazolamapplikation in den subjektiven ratings unterschiedliche Beeinflussung auf männliche bzw. weibliche Probanden zeigte: Während in der Pindololgruppe die Männer nach dem Versuch eine geringere Selbstsicherheit und stärkere Be-

nommenheit empfinden, die Frauen dagegen eine größere Selbstsicherheit und geringere Benommenheit, liegen die Verhältnisse in der Cloxazolamgruppe genau umgekehrt. Männer und Frauen der Kombinationsgruppe geben nach dem Versuch ebenso wie die Frauen der Placebogruppe eine größere Selbstsicherheit, die durch das Fehlen von Befindlichkeitsbeeinträchtigungen gekennzeichnet ist, an. Die Interpretation dieser Befunde ist jedoch dadurch stark eingeschränkt, daß sich in diesen Subskalen keine signifikanten Gruppen- und Geschlechtsunterschiede ergaben. Somit konnten im Rahmen unseres experimentellen Designs die von Janke & Debus (1968) sowie von Boucsein (1976) berichteten Tranquilizerwirkungen im Sinne von Aktivitätsabnahme in Ruhebedingungen sowie emotionaler Labilisierung in Beanspruchungsbedingungen nicht repliziert werden, wobei zu berücksichtigen ist, daß jeder Medikamenteneffekt eine Funktion von Medikament per se, Situation und Person ist. Unsere Untersuchungspopulation zeigte in den MMPI-Persönlichkeitsprofilen keine Erhöhungen in den einzelnen Subskalen, ist demzufolge eher als nicht-neurotisch sowie emotional stabil zu klassifizieren. Da die von den oben zitierten Untersuchern berichteten EWL-Veränderungen nach Tranquilizerapplikation vor allem an emotional labilen sowie neurotischen Probanden gefunden wurden, könnten diese Populationsunterschiede für die divergenten EWL-Ergebnisse verantwortlich sein. Des weiteren ist zu berücksichtigen, daß sich der " klassische " Tranquilizer-

effekt im Sinne von Sedierung am deutlichsten bei längerdauernder Beanspruchung manifestiert, die von uns gewählten Stressbedingungen jedoch von relativ kurzer Zeitdauer waren. Ebenso sind Effekte hinsichtlich der verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu den oben zitierten Befunden zu berücksichtigen. Während nun hinsichtlich der subjektiven Beurteilungsmaße sowohl die unterschiedlichen Stimulations- als auch Medikamentenbedingungen keine - die Lärmsituation ausgenommen - deutlichen Unterschiede induzierten, zeigten sich auf der autonomen Reaktionsebene sowohl ausgeprägte Situationseffekte als auch Medikamenteneffekte. Diese Diskrepanz der Veränderungen zwischen der subjektiv-verbalen und autonomen Ebene ist wiederum als Beleg für die mangelnde Kovariation der beiden Ebenen zu werten (Cohen, 1971), des weiteren ein Beleg für die relative Unabhängigkeit dieser beiden Subsysteme, wie sie sich auch in den Daten der Therapieforschung der Angst, wo eine Reduktion der subjektiven Angstratings bei Weiterbestehen antonomer Angstreaktionen berichtet wird (Tunner, 1975), zeigt.

4.3. Situationsspezifische physiologische Reaktionsmuster

Das Elektromyogramm, das das Ausmaß motorischer Aktivierung in den einzelnen Situationen widerspiegeln soll, weist signifikante Situationseffekte auf, die auf die beiden deutlichen

Erhöhungen der Muskelspannung in den Situationen Zählen und Rechnen zurückzuführen sind. Sowohl beim Zählen, die die für die Sprechaktivität erforderliche erhöhte generelle Aktivierung erfaßt, als auch beim Kopfrechnen, die neben dieser generellen Aktivierung eine spezifische, nämlich eine mentale (Lader, 1982) erfordert, ist ein in etwa gleicher Anstieg der Muskelspannung des M. frontalis zu verzeichnen. Aufgrund der fehlenden Muskelspannungserhöhung in der Ergometersituation, die vor allem motorische Aktivierung impliziert, ist davon auszugehen, daß die in den Situationen Zählen und Kopfrechnen registrierten Muskeltonuserhöhungen weniger motorische Aktivierung als vegetative Bereitstellungsreaktion für mentale Aktivität reflektiert. Beim Lärm ergeben sich ebenfalls keine Muskeltonusänderungen im Vergleich zu den Ruhephasen, somit kann das EMG als situationsspezifische Variable für Bedingungen, die mentale Leistungen und insbesondere Sprechaktivität per se erfordern, angesehen werden. Bei der Fingerpulsamplitude, die Indikator für das Ausmaß peripherer Vasokonstriktion ist, ergab sich varianzanalytisch ebenso ein hochsignifikanter Situationseffekt, der auf die verstärkte und vor allem initial betonte Vasokonstriktion in den Stimulationsbedingungen Zählen, Lärm und Rechnen (die Ergometersituation konnte aufgrund vieler Artefakte in diesem Parameter nicht ausgewertet werden), zurückzuführen ist, wobei sich kein differentes Reaktionsmuster bei den 3 Situationen zeigte, die FPA somit als unspezifischer Parameter anzusehen

ist, auf jede externe Stimulation als Folge verstärkter sympathischer Aktivierung (Kelly, 1980) mit Vasokonstriktion reagiert. Diese Veränderungen der FPA, die die Hautdurchblutung widerspiegelt, dürfte durch die Umverteilung der zirkulierenden Blutmenge vom Gefäßsystem in die Muskulatur bedingt sein, entspricht also reziprok der von Blair et al (1959) sowie Kelly (1966) berichteten Zunahme der Muskeldurchblutung des Unterarms bei Kopfrechenaufgaben.

Die Variablen der elektrodermalen Aktivität, Hautleitreaktion und Hautleitwert,zeigen ebenso unspezifische Orientierungsreaktionen auf sämtliche 4 Stressbedingungen, wobei das quantitative Ausmaß am ausgeprägtesten bei der Rechen- und Ergometersituation war, wie dies für die Rechensituation in einer früheren Untersuchung (Albus, 1977) ebenso nachgewiesen werden konnte. Des weiteren ist der Befund, daß HLW und HLR keine klare Differenzierung zwischen Bedingungen sensorischer Reizaufnahme (Lärm) und Bedingungen, die internale Prozesse erfordern, aufweisen, in Übereinstimmung zu den Befunden Laceys (1967), der beim HLW ebenfalls keine klare Differenzierung zwischen Bedingungen, die Aufmerksamkeit auf die Umgebung erfordern und Situatinen, die einen Rückzug von der Umgebung erfordern, aufzeigen konnte. Die ausgeprägte Erhöhung der tonischen Komponente der EDA, des HLW bei der Rechen- und Ergometersituation dürfte wohl unterschiedliche Ursachen haben: die Erhöhung bei der Rechen-

situation ist wohl durch die psychische Belastung bedingt, wohingegen die Erhöhung während der Ergometerbelastung durch die mit der Muskelarbeit einhergehende erhöhte Schweißdrüsensekretion bedingt sein dürfte. Ausgeprägte Situationsspezifität weisen wiederum die kardiovaskulären Parameter, Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit auf: synchron ergibt sich ein Anstieg in beiden Variablen in der Situation Zählen, was wiederum als Ausdruck der erhöhten sympatischen Innervierung, die bei Sprechaktivität Voraussetzung ist, zu interpretieren ist. Auf die Situation Lärm, in der ein passives Ertragen von aversiver Stimulation gefordert ist, erfolgt in diesen beiden Parametern keine Reaktion. In der Kopfrechensituation hingegen ist bei der Herzfrequenz ein sofortiger initialer Hub zu verzeichnen, der ausgeprägter als bei der Ergometersituation ist. Vergegenwärtigt man sich, daß bei dieser Rechensituation - außer der Sprechaktivität, die in der Zählsituation von einem geringen HFQ-Anstieg begleitet ist - keinerlei äußere Aktivitäten verlangt werden, ist diese ausgeprägte HFQ-Erhöhung Indiz für den ausgeprägten Aufforderungscharakter dieser Situation, wie es auch in den Untersuchungen von Kelly (1966) und Blair (1959) gezeigt werden konnte. Dies spricht im weiteren für die Relevanz der kognitiven Bewertung von Situationsbedingungen, wie dies von Lazarus (1974) betont wird. Der hohe Aufforderungscharakter dieser Situation spiegelt

sich ebenfalls in der Pulswellengeschwindigkeit mit einem zur Herzfrequenzerhöhung parallelen Anstieg wider, diese Erhöhung bleibt länger als die HFQ-Erhöhung bestehen, welche nach Adaption an die Leistungssituation rückläufig ist. Aus diesen Befunden ist zu schließen, daß bei psychischer Belastung Herzfrequenzänderungen schnelleren Gegenregulationsmechanismen (Cohen, 1971) unterliegen als die durch die Änderung der peripheren Gefäßinnervation entstehende Blutdruckerhöhung, als deren indirektes Maß die Pulswellengeschwindigkeit anzusehen ist (Jernstedt & Newcomer, 1974). In der Ergometersituation ist ein sofortiger - im Vergleich zur Rechensituation etwas langsamerer Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit - zu verzeichnen, der sich mit zunehmender Belastungsdauer noch verstärkt. Die Herzfrequenz zeigt ebenfalls einen etwas langsameren Anstieg als bei der Rechensituation, wobei sich dieser Anstieg ebenso wie bei der Pulswellengeschwindigkeit mit zunehmender Zeitdauer der physikalischen Belastung verstärkt. Dieses Verhalten der HFQ steht im Gegensatz zu dem in der Rechensituation, wo nach Adaptation an die Leistungssituation ein Absinken zu verzeichnen ist. Der PWG-Abfall nach der Ergometersituation erfolgt ebenso schnell wie der der HFQ, was für synchrone Gegenregulationsmechanismen bei HFQ und Blutdruck nach physikalischer Belastung spricht. HFQ und PWG sind somit als spezifische Indikatoren für mentale und physische Aktivität erfordernde Stimulationsbedingungen zu sehen,

unterscheiden sich jedoch in diesen beiden Situationsbedingungen deutlich in ihrem Reaktionsmuster, unterstützen somit wiederum das Konzept Laceys (1967) der Situationsspezifität bestimmter Parameter, wohingegen die relativ unspezifischen Indikatoren HLW und HLR sowie FPA für ein allgemeines Aktivierungskonzept bei intensiver externer Stimulation sprechen, somit die Ansicht Laders (1982) unterstützen, daß beide Konzepte nicht im Sinne von entweder/oder, sondern von sowohl/als auch bestehen.

4.4. Medikamentöse Beeinflussung der autonomen Belastungsmuster in den unterschiedlichen Situationsbedingungen.

Hinsichtlich der Variablen Fingerpulsamplitude ergab sich varianzanalytisch kein Medikamenteneffekt, ebenso wie für die Variable Elektromyogramm. Auf der graphischen Darstellung des Elektromyogramms fällt auf, daß die Kombinationsgruppe in den Ruhesituationen eine deutlich geringere Muskelspannung aufweist als die anderen Gruppen. Dieser Befund wird durch U-Test-Berechnungen unterstützt, bei denen sich eine signifikant niedrige Muskelspannung in den Ruhesituationen - außer bei der Ruhe nach Rechnen - in der Kombinationsgruppe statistisch absichern ließ. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch aufgrund des varianzanalytisch nicht signifikanten Medikamenteneffekts stark eingeschränkt, weist jedoch auf eine ausgeprägtere muskelrelaxierende Wirkung des Kombi-

nationspräparates hin, als die, wie sie bei ausschließlicher Tranquilizerapplikation beschrieben ist (Derieg et al, 1971; Lemke & Hanze, 1971). Im Gegensatz zu diesen beiden Variablen ergaben sich bei den Parametern der elektrodermalen Aktivität und des kardiovaskulären Systems hochsignifikante Medikamenteneffekte, wobei sich der Tranquilizereffekt in den Parametern der elektrodermalen Aktivität, der Beta-Blocker-Effekt in den kardiovaskulären Variablen niederschlägt.

Auf die Herzfrequenz zeigte Cloxazolamapplikation keinerlei Einfluß, weder auf tonische Ruhewerte, noch auf phasische Reaktionswerte. Andererseits ist jedoch die von anderen Autoren (Danielsen et al, 1975) berichtete tranquilizerinduzierte Erhöhung der HFQ in Ruhe nicht zu verzeichnen. Für dieses unterschiedliche Ergebnis ist wahrscheinlich verantwortlich, daß in der oben zitierten Untersuchung 10 und 20 mg Diazepam appliziert wurden, wohingegen in unserer Studie lediglich die niedrige Dosis von 1,5 mg Cloxazolam verwendet wurde. In diesem Zusammenhang sind die Befunde von Tyrer & Lader (1974) anzuführen, die unter Applikation von 6 mg Diazepam ebenfalls keine Erhöhung der HFQ feststellten. Der in der VA ermittelte hochsignifikante Gruppeneffekt bei der HFQ ist auf die Pindololwirkung auf die HFQ zurückzuführen. Beide Pindololgruppen zeigten eine deutliche Verminderung der HFQ und zwar sowohl tonisch geringere Werte als auch geringere phasische Reaktionswerte. Dieses Ergebnis repliziert die Untersuchungsbefunde von

Bonelli et al (1979), der unter Applikation von 15 mg Propranolol i.v. eine HFQ-Erniedrigung in den Ruhebedingungen um durchschnittlich 10 Schläge pro Minute berichtet. Unter Applikation von 4 mg Pindolol oral ergab sich immerhin bereits eine durchschnittliche HFQ-Erniedrigung in Ruhe von 5 Schläge pro Minute. Tyrer & Lader (1974) erreichten unter Applikation von 120 mg Propranolol oral ebenfalls eine signifikante Reduktion der HFQ in Ruhe. Die Pindololwirkung zeigte sich bei Männern deutlich ausgeprägter im Sinne einer Reduktion der Ruhe-HFQ als bei Frauen, was sich auch in dem signifikanten Geschlechtseffekt dokumentiert. Sowohl im Vergleich zwischen prämedikamentösem EKG und Anfangswert als auch während der Ruhebedingungen zeigten die männlichen Probanden der Pindololgruppe signifikant niedrigere HFQ-Werte als die Frauen. Dieser Effekt könnte dahingehend erklärt werden, daß bei Männern insgesamt eine stärker ausgeprägte sympathische Grundaktivierung vorhanden ist als bei Frauen. Deutlich ausgeprägter als die Pindolol-Wirkung auf den tonischen HFQ-Wert ist der Einfluß des Beta-Blockers auf die Reaktionswerte. Der stärkste Einfluß ist hierbei in der Kopfrechensituation zu verzeichnen, der sich varianzanalytisch in einer hochsignifikanten Wechselwirkung Medikament/Versuchsabschnitt manifestiert. In dieser Situation ist die Wirkung der Beta-Blocker am ausgeprägtesten während der initialen Anstiegsphase, d.h. Beta-Blockerapplikation ist bereits im Akutversuch in der Lage, phasische Herzfrequenzsteigerungen zu verringern,

die durch rein kognitive Tätigkeit verursacht werden, wie es auch von Bonelli (1979) gezeigt werden konnte. Aufgrund der Befunde von Sommerville et al (1971) sowie Kelly (1966), die von einer signifikanten Korrelation zwischen Zunahme der HFQ und Zunahme des subjektiven Angstratings während der Kopfrechensituation berichten, wäre zu erwarten gewesen, daß sich die Reduktion der phasischen HFQ-Änderungen in einer positiveren subjektiven Beurteilung dieser Situation niederschlagen sollte, was jedoch durch unsere Ergebnisse der subjektiven Beurteilungsskala sowie der EWL nicht bestätigt wird. Dieser Befund wird auch von Tyrer & Lader (1974) bestätigt, die ebenfalls keinen positiven Effekt von Propranolol auf induzierte Angst nachweisen konnten. Eventuell sind die bisher nicht sehr befriedigenden Therapieergebnisse bei Herzfrequenzfeedback (Rupert & Holmes, 1978; Gatchel et al, 1979) teilweise damit zu erklären, daß Reduktion der HFQ, d.h. vermindertes somatisches Aktivierungsniveau keinen relevanten Einfluß via feedback auf die kognitiven Bewertungsprozesse hervorrufen kann. Dies bestätigt wiederum die Bedeutung der kognitiven Bewertung, wie es von Schachter (1966) und Lacey (1967) betont wird. Mit in diese Richtung spricht der Befund, daß die Pindololgruppe den Versuch insgesamt als unangenehmer im Vergleich zu den anderen Gruppen beurteilte, somit eher von einer negativen Auswirkung reduzierter sympathischer Aktivierung - zumindest bei gesunden Probanden - auf die subjektive Beurteilung in Erwägung zu ziehen ist.

Ebenso sprechen die Befunde von vergleichenden Therapiestudien mit Tranquilizern, die eine Überlegenheit dieser Substanzen bei Angstpatienten feststellten (Johnson et al, 1976; Tyrer & Lader, 1974 ; Tanna et al, 1977) für relativ geringe Auswirkungen veränderten autonomen arousals auf die aubjektiv - verbale Ebene, wie sie sich in der Höhe der Angstratings dokumentiert. In der Ergometerbelastung zeigt sich ebenso eine deutliche Reduktion der Herzfrequenz, im Gegensatz zu der initial am stärksten reduzierten phasischen Herzfrequenzsteigerung beim Rechnen zeigt sich die stärkste Auswirkung der Beta-Rezeptoren-Blockade gegen Ende der physischen Belastung. Somit ist der Beta-Blocker Pindolol in niedriger Dosierung in der Lage, im Akutversuch phasische Herzfrequenzsteigerungen, die durch körperliche Belastung im Sinne von motorischer Aktivität hervorgerufen werden, deutlich zu verringern, dies am ausgeprägtesten bei zunehmender Belastungsdauer, d.h. bei Annäherung an die Maximalbelastung des Organismus, wie es von Glasser et al (1978) berichtet wird. Insgesamt ruduzieren jedoch Beta-Blocker suffizienter die Reaktionsamplitude bei psychischer Belastung, wie dies in der Kopfrechensituation gegeben ist, als bei physischer, wie dies bei der Ergometersituation der Fall ist.

Die andere Variable des kardiovaskulären Systems, die Pulswellengeschwindigkeit zeigt bei der Ergometerbelastung ebenso wie die HFQ eine pindololinduzierte Reduktion der Blut-

druckerhöhung, als deren indirektes Maß die Pulswellengeschwindigkeit angesehen werden kann. Diese ist am deutlichsten ausgeprägt in der Mitte der Ergometerbelastung. Beim Verlauf der Pulswellengeschwindigkeit zeigt sich, daß die ausgeprägte Reduktion der HFQ unter physikalischer Belastung sofort nach Beendigung der Belastung zu einer kurzfristigen relativ geringen gegenregulatorischen Blutdruckerhöhung der Pindololgruppe führt. Während bei der HFQ die deutlichste pindololinduzierte Reduktion während der Kopfrechensituation zu verzeichnen ist, ist dies bei der Pulswellengeschwindigkeit bei der Ergometerbelastung der Fall. Die pindololinduzierte Reduktion von PWG- und HFQ-Anstieg ist in etwa gleich stark ausgeprägt. Somit kann gefolgert werden, daß Pindololapplikation im Akutversuch in der Lage ist, sowohl in Situationen, die kognitive Tätigkeit (Zählen und Rechnen) erfordern und vor allem bei motorischer Aktivität, phasische Blutdruckerhöhungen zu verhindern. Hierbei ist jedoch die Pindololwirkung - im Gegensatz zur Wirkung auf die HFQ-bei motorischer Aktivität geringer, die Blockade der Beta-Rezeptoren im venösen System (Bonelli, 1979), ist nach unseren Untersuchungsergebnissen unter physischer Belastung weniger wirksam als unter kognitiver Tätigkeit. Beim Lärm hingegen, der passives Ertragen aversiver Stimulation beinhaltet, zeigen sich keinerlei Auswirkungen von Pindolol auf die kardiovaskulären Parameter, was aufgrund der fehlenden Situationsspezifität von HFQ und PWG auf die Lärmsituation (Albus, 1977)

auch nicht zu erwarten ist. Die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Pulswellengeschwindigkeit ist dadurch eingeschränkt, daß sich varianzanalytisch lediglich ein hochsignifikanter Situationseffekt ergab. Die Ergebnisse der T- und U-Tests zeigen, daß sich medikamenteninduzierte signifikante Veränderungen ausschließlich auf die Reduktion des Blutdruckanstiegs bzw. des -abfalls nach den Belastungssituationen beziehen, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von White & Udwadia (1975) sowie Bonelli (1979) steht, daß unter Applikation eines nicht kardio-selektiven Beta-Blockers, wie es für Pindolol zutrifft, keine Veränderungen der tonischen Blutdruckwerte zu erwarten sind. Die Medikamentenkombination von Cloxazolam und Pindolol zeigte keinen zusätzlichen Effekt im Vergleich zur Pindololgruppe, d.h. die Reduktion der phasischen Änderungen der Parameter des kardiovaskulären Systems sind lediglich auf die Pindololwirkung zurückzuführen. Während sich die Beta-Rezeptoren-Blockade ausschließlich im kardiovaskulären System widerspiegelt, ergibt sich für die Auswirkungen von Cloxazolam auf die physiologischen Parameter das gegenteilige Bild: keine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, hingegen eindeutige und ausgeprägte Veränderungen in den Parametern der elektrodermalen Aktivität, nämlich Hautleitreaktion und Hautleitwert.

Bei der Hautleitreaktion, in der sich auf jede neue externe Stimulation eine deutliche Reaktion im Sinne einer unspezi-

fischen Orientierungsreaktion zeigt, führen sowohl Cloxazolam alleine als auch in Kombination mit Beta-Blockern zu einer hochsignifikanten Reduktion der Reaktionsamplitude. Wiederum ergibt die Kombinationsmedikation keinen signifikant zusätzlichen Effekt, die medikamentös bedingten Veränderungen in diesem Parameter sind wohl auf die Cloxazolamwirkung zurückzuführen. Dieser amplitudenreduzierende Effekt ist offensichtlich nur im niedrigen Dosierungsbereich zu verzeichnen, da sowohl Danielsen (1975) für Diazepam bei Dosierungen von 10 und 20 mg Hautleitreaktionsamplitudenerhöhung berichtete, dies sowohl in Ruhe als auch bei einer Kopfrechensituation, wobei 20 mg eine deutlich geringere Erhöhung als 10 mg hervorriefen. Ebenso berichtet Boucsein (1974) von einer derart paradoxen Tranquilizerwirkung auf die HLR bei Applikation von 20 mg Chlordiazepoxid. Wie sich aus den Verlaufswerten der HLR für die 4 Situationsbedingungen ersehen läßt, ist die deutlichste Verringerung der Hautleitreaktionsamplitude in der Situation Lärm nachweisbar, diese zeichnet auch verantwortlich für die signifikante Wechselwirkung Medikament x Situation. In der Lärmbedingung, die aufgrund des passiven Ausgesetztseins einer aversiven externen Stimulation die wohl am stärksten ausgeprägte Angstinduktion beinhaltet, von den Probanden als am bedrohlichsten in der subjektiven Beurteilung eingestuft worden ist, führt Cloxazolam zur ausgeprägtesten Erniedrigung der phasischen Komponente der elektrodermalen Aktivität. Die tonische Komponente,

der HLW, spiegelt ebenso wie die phasische in einer Reduktion sowohl in den Ruhephasen als auch in den Situationsbedingungen den Tranquilizereinfluß wider, wobei wiederum die Medikamentenkombinationsgruppe sich nicht signifikant von der Cloxazolamgruppe unterscheidet, d.h. auch dieser Effekt auf den Hautleitwert auf die Cloxazolamwirkung zurückgeführt werden kann. Beim HLW ergibt sich sowohl ein hochsignifikanter Situationseffekt als auch ein hochsignifikanter Gruppeneffekt. Tyrer & Lader (1974) fanden unter Applikation von 6 mg Diazepam keinen Medikamenteneffekt auf den HLW in Ruhe- als auch in Streßbedingungen. Offensichtlich scheinen Tranquilizer - berücksichtigt man zusätzlich die Befunde von Danielsen (1975) - in mittlerer Dosierung zu einer Erhöhung der Parameter der elektrodermalen Aktivität zu führen, in hoher Dosierung diese nicht signifikant zu beeinflussen, in niedriger Dosierung, wie sie auch bei Therapie mit Angstpatienten verwendet worden ist (Cole, 1978 ; Solomon & Hart, 1978) HLR und HLW zu reduzieren. Stärkeren Einfluß als auf die Ruhewerte zeigt Cloxazolam auf die Verlaufswerte während der Stimulationsbedingungen. Hierbei ist sowohl eine starke Reduktion der Hautleitwertserhöhung während der Ergometersituation zu verzeichnen, die insgesamt stärkste jedoch wiederum für die Lärmsituation. Wiederum läßt sich bei dem als bedrohlich erlebten Lärm die Schweißdrüsenaktivität als eine der vegetativen Begleiterscheinungen von Angst offensichtlich am besten durch Cloxazolam reduzieren, wobei sich im Gegensatz dazu

bei der Kopfrechensituation nur ein geringer Tranquilizereinfluß auf die elektrodermale Aktivität zeigt.

Abschließend läßt sich sagen, daß in der vorliegenden Untersuchung für die Parameter der kardiovaskulären Aktivität Situationsspezifität dahingehend nachweisbar ist, daß erhöhte sympathische Aktivierung bei den Situationen, die motorische und kognitive Aktivität erfordern, auftritt, diese situationsspezifischen Aktivierungsreaktionen selektiv durch Beta-Rezeptoren-Blockade reduziert werden können. Eventuell spiegelt sich in dieser ausschließlichen Auswirkung von Pindolol auf bestimmte, spezifisch auf einzelne Situationen reagierende physiologische Parameter wider, daß Beta-Blocker in der Therapie der Angst weniger suffizient sind als Tranquilizer (Johnson et al, 1976; Tanna et al, 1977), da die subjektiv berichtete Angst eher diffusen Charakter - mit Ausnahme von Phobiepatienten, die z.B. auch auf Neuroleptika im Gegensatz zu anderen Angstpatienten ansprechen (Sheehan et al, 1980) - hat, weniger spezifisch ist, wodurch erwartet werden kann, daß ein spezifisch peripher auf das kardiovaskuläre System wirkendes Medikament weniger auf diffuse Angst positiven Einfluß nehmen kann. Die durch Pindolol hervorgerufenen Veränderungen werden von gesunden Kontrollpopulationen unter Einschränkungen - nämlich der der mangelnden Kovariation zwischen subjektiv-verbaler und autonomer Ebene - eventuell eher als unangenehm bewertet, was den Niederschlag in der subjek-

tiven Beurteilung des Gesamtversuchs findet. Tranquilizer hingegen, die bei Pharmakotherapiestudien bisher am effizientesten abschnitten (Solomon & Hart, 1978; Cole, 1978), zeigen ausschließlichen Einfluß auf der physiologischen Ebene bei den unspezifischen Aktivierungsindikatoren HLR und HLW. Diese Wirkung auf unspezifische Indikatoren kann ein Hinweis für einen insgesamt unspezifisch sedierenden Effekt sein, des weiteren ist aufgrund des zentralen Wirkmechanismus eine Beeinflussung, der für die Bewertung der Angst wohl relevanteren kognitiven Prozesse anzunehmen, eventuell im Sinne einer Entkoppelung zwischen aversivem autonomen input und daraus resultierender subjektiver Bewertung, des weiteren spricht die suffizienteste Wirkung in der Lärmsituation, die aufgrund des passiven Ausgesetztseins an aversive Stimulation klassische Angstkomponenten (Lader, 1982) beinhaltet, für eine bessere anxiolytische Wirkung der Tranquilizer. Die Kombinationsmedikation zeigt zumindest im Akutversuch sowohl bei den physiologischen Parametern, als auch bei der subjektiven Situationseinschätzung und Befindlichkeitsbeurteilung keine zusätzlichen positiven Effekte, zeigt sich also der Applikation von nur einer Substanzgruppe nicht überlegen. Obwohl die Medikamente deutlich unterschiedliche Veränderungen auf der physiologischen Ebene zeigten, bildete sich dieser unterschiedliche Medikamenteneffekt auf der subjektiv-verbalen Ebene nicht ab, was erneut ein Beleg für die geringe Kovarianz der einzelnen Subsysteme und deren relative

Unabhängigkeit (Lacey, 1967; Cohen, 1971; Birbaumer, 1977) ist und wiederum die Schwierigkeiten bei der validen Erfassung von Affekten unter experimentellen Bedingungen widerspiegelt.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung sollte der Klärung der Frage dienen, wie physiologische Reaktionsmuster und subjektive Beurteilung verschiedener Belastungssituationen bei gesunden Probanden durch Applikation eines Tranquilizers oder Beta-Blockers, zwei in der Therapie von Angstpatienten häufig verwendeten Medikamente, beeinflußt werden.

48 Versuchspersonen, die als repräsentativ für eine Normalpopulation und aufgrund der MMPI-Profilwerte als psychisch gesund gelten können, wurden randomisiert folgenden 4 Gruppen zugeteilt: Gruppe B erhielt 4 mg Pindolol, Gruppe T 1,5 mg Cloxazolam, Gruppe P Placebo sowie Gruppe K 4 mg Pindolol und 1,5 mg Cloxazolam. Nach 1 Stunde wurden den Probanden folgende Belastungssituationen dargeboten: Zählen, Lärm, Kopfrechnen und Ergometer. Allen Probanden wurde zusätzlich über einen Verweilkatheter, der zu Beginn des Versuchs gelegt wurde, Blut abgenommen, um biochemische Parameter bestimmen zu können.
Die physiologischen Variablen Elektromyogramm (EMG des M. frontalis), Fingerpulsamplitude (FPA), Hautleitreaktion (HLR), Hautleitwert (HLW), Herzfrequenz (HFQ) und Pulswellengeschwindigkeit (PWG als indirektes Blutdruckmaß) wurden simultan während der gesamten 45-minütigen Versuchsdauer registriert. Zur Erfassung der emotional-subjektiven Komponente wurde den Probanden eine Selbstbeurteilungsskala der

einzelnen Situationen sowie die Eigenschaftswörterliste (EWL-K) vorgelegt.

Zur Erfassung von Situations- und medikamenteninduzierten Änderungen der physiologischen Parameter wurden Varianzanalysen nach einem 2 (Geschlecht) x 4 (Medikamentengruppen) x 15 (Situationen)-Design sowie im Anschluß daran nach einem 4 (Gruppen) x 5 (Situationen)-Design, schließlich t- respektive U-Tests durchgeführt.

Folgende Ergebnisse wurden gewonnen: Die subjektive Beurteilung der Situationen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Situationen Venenpunktion, Lärm und Kopfrechnen, die als etwa gleich unangenehm bezeichnet werden. Ruhe, Zählen und Ergometerbelastung wurden als angenehm beurteilt. Die Pindololgruppe empfand den Gesamtversuch am unangenehmsten. Für die einzelnen Befindlichkeitsbereiche der EWL ergab sich lediglich eine durchwegs größere allgemeine Desaktivität bei den weiblichen Probanden sowie eine Verminderung im Befindlichkeitsbereich " Angst " nach dem Versuch, ansonsten keine Medikamenteneffekte. Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit ergaben eine deutliche Situationsspezifität bei Zählen, Kopfrechnen und Ergometersituation, wohingegen Hautleitwert und Hautleitreaktion als unspezifische Aktivierungsindikatoren auf jede Situation Veränderungen zeigten.

Pindolol reduzierte signifikant die HFQ in Ruhe und führte sowohl bei der HFQ als auch PWG als indirektem Blutdruckmaß zu einer ausgeprägten Erniedrigung der Reaktionsamplituden bei den Situationen Zählen, Rechnen und Ergometerbelastung, wobei die Reduktion am ausgeprägtesten bei der Rechensituation war. Cloxazolam hingegen führte zu Reduktionen der Hautleitreaktionsamplitude sowie zur Erniedrigung des Hautleitwerts in den Ruhephasen und in den Stimulationsbedingungen, wobei die Veränderungen der Variablen der elektrodermalen Aktivität bei der Lärmsituation am ausgeprägtesten waren.

Diese Ergebnisse werden zunächst diskutiert sowohl in Hinblick auf die Situationseffekte bei den einzelnen Parametern als auch auf die unterschiedliche medikamentöse Beeinflussung der vegetativen Belastungsreaktionen, schließlich der Zusammenhang zwischen Beeinflussung vegetativer Parameter und Veränderungen in der subjektiv-verbalen Ebene aufgezeigt sowie mit bisherigen Therapieerfahrungen bei Angstpatienten in Beziehung gesetzt.

Aufgrund der Ergebnisse wird gefolgert, welchen Einfluß Medikamente auf die Angstbeurteilung und vegetativen Begleitreaktionen haben können sowie die Probleme aufgezeigt, die sich aufgrund der mangelnden Kovariation zwischen autonomem und subjektiv-verbalem Subsystem in Hinblick auf die Erfassung und Beurteilung von Emotionen wie Angst in experimentellen Situationen ergeben.

6. Literaturverzeichnis

ALBUS, M.: Spezifitätsprobleme physiologischer Parameter in experimentellen Streßsituation. Diplomarbeit, Dipl. Prüfg. Psychologie, München 1977

ALBUS, M.: Aktivierungsniveau und situative Reagibilität autonomer Funktionen bei schizophrenen Patienten mit paranoid-halluzinatorischem Syndrom. Med. Diss., München, 1979

ALBUS, M.; ACKENHEIL, M.; ENGEL, R.; MÜLLER, F.: Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. Psych. Res., 6, pp 361-370, 1982

AHLQUIST, R. P.: A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol., 153, pp 586-589, 1948

BEECH, H. R. & PERIGAULT, J.: Towards a theory of obsessional disorder. In: BEECH, H. R. (ed): Obsessional States. London, Methuen, pp 113-127, 1974

BENGESSER, G.: Existential philosophy and depth psychology: Importance of the phenomenon of Angst. Psychother. und med. Psychologie, 27 (5), pp 198-210, 1977

BIRBAUMER, N.: Psychophysiologie der Angst. Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, 1977

BLACK, J. W. & STEPHENSON, J. S.: Pharmacology of a new adrenergic ß-receptor blocking compound (nethalide) Lancet 2, p 311, 1962

BLAIR, D. A.; GLOVER, W. E.; GREENFIELD, A. D. & RODDIE, I. C.: Excitation of cholinergic vasodilator nerves to human skeletal muscles during emotional stress. J. Physiol. (Lond), 148, pp 633-637, 1959

BLOOM, L. J.; HOUSTON, B. K. & BURISH, T. G.: An evaluation of finger pulse as a psychophysiological measure of anxiety. Psychophysiology, 13, pp 40-42, 1976

BONELLI, J.: Beta-Rezeptoren Blockade. Springer-Verlag, Wien, New York, 1979

BONELLI, J.; HÖRTNAGEL, H.; BRUCKE, T.; MAGOMETSCHNIGG, D.; LOCHS, H. & KAIK, G.: Effect of Caulculation Stress on Hemodynamics and Plasma Catecholamines before and after ß-blockade with Propranolol(Inderal) and Mepindololsulfate (Corindolan). Eur. J. Clin. Pharm., 15, pp 1-8, 1979

BORKOVEC, T. D.: The role of expectancy and physiological feedback in fear research: A review with special reference to subject characteristics. In: MILLER, N. E. (ed): Biofeedback & Self-Control 1973, Aldine, Chicago, 1974

BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM: Clinical depression of the central nervous system due to diazepam and chlordiazepoxid in relation to cigarette smoking and age. N. Engl. J. Med., 288, pp 277-280, 1973

BOUCSEIN, W.: Die Wirkung von Chlordiazepoxyd unter Angstbedingungen im psychophysiologischen Experiment. Arzneim. Forschg. 24, No. 8, pp 1112-1114, 1974

BOUCSEIN, W.: Experimentalpsychologische Untersuchung zur Wirkung von Tranquilizern (Diazepam und eine Prüfsubstanz) unter Berücksichtigung von Persönlichkeitsmerkmalen. Arzneim. Forschg. 26, No. 6, pp 1111-1145, 1976

BOULOUGOURIS, J. C.; MARKS, I. M.; MARSET, P.: Superiority of flooding (implosion) to desensitization for reducing pathological fear. Behav. Res. & Ther., 9, pp 7-16, 1971

BRAESTRUP, C. & SQUIRES, R. F.: Pharamcological characterization of benzodiazepine receptors in the brain. Eur. J. Pharmacol. 48, pp 263-270, 1978

BRUNNER, H.: Observations on the pharmacology of the beta-blockers. In: KIELHOLZ (ed).: Beta-blockers and the central nervous system, pp 113- 127, Huber, Bern, 1977

BURISH, T. G., & HORN, P. W.: An evaluation of frontal EMG as an index of general arousal. Behavior Therapy, 10, pp 137-147, 1979

CHRISTIE, M. J.: "Basal" palmar skin potential and body fluid potassium. Section of Measurement in Medicine, Royal Society of Medicine, October, 1972

COHEN, R.: Zum Begriff der Angst in der differentiellen Psychologie. Universitätsverlag Konstanz, 1971.

COLE, J. O.: The clinical use of anti-anxiety drugs. In: BERNSTEIN, J. G. (ed): Clinical Psychopharmacology. P.S.G. Publishing Co. Inc. Littleton, Mass., pp 14-26, 1978

COSTA, T.; RODBARD, D. & PERT, C.: Is the benzodiazepine receptor coupled to a chloride anion channel? Nature, 277, pp 315-320, 1979

DANIELSEN, A.; HAFFNER, J. F. W.; MØRLAND, J.; SETEKLEIV, J.; FRIVIK, P. T. & STRØMSAETHER, C.: Effects of Diazepam and Ethanol on Heart Rate and Galvanic Skin Responses. Acta pharmacol. et toxical. 36,pp 113-122, 1975

DAVISON, G.: Systematic desensitization as a counterconditioning process. J. abnorm. Psychol. 73, pp 91-99, 1968

DEANE, G. E.: Cardiac activity during experimental induced anxiety. Psychophysiology 6, pp 17-22, 1969

DERIEG, M. E.; EARLEY, J. V.; FRYER, R. I.; LOPRESTI, R. J.; SCHWEINIGER, R. M.; STERNBACH, L.H. & WHARTON, H.: The reaction of epoxides with 1,4-benzodiazepines, mechanism

and structural assignments. Tetrahedon, Vo. 27, pp 2591-2598, Pergamon Press, 1971

DREYER, A. C.; OFFERMEIER, J.: Indications for the existence of two types of cardiac ß-adrenergic receptors. Pharmacol. Res. Communic. 7, pp 151-153, 1975

ENDLER, N. S.: A person-situation interaction model for anxiety. In: SPIELBERGER, C. D. & SARASON, I. G. (eds): Stress and Anxiety, Vol. 1, pp 145-164, John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, 1975

ENDLER, N. S. & MAGNUSSON, D.(eds): Interactional psychology and personality. Washington, D.C.: Hemisphere,1976

ENGEL, R. R.: Validierung eines klinischen Routine-Systems zur computerisierten Erstellung von MMPI-Befunden bei psychiatrischen Patienten. Arch. Psychiat. Nervenkr. 229, pp 165-177, 1980

ENGEL, R. R.: Heuristic method of estimating missing data in psychophysiological time series. In press, 1983

EPSTEIN, S.: The nature of anxiety with emphasis upon its relationship to expectancy. In: Spielberger, C. D. (ed): Anxiety: Current trends in theory and research. New York, Academic Press, 1972

FABRE, L. F. & HARRIS, R. T.: Clinical considerations in the abuse of antianxiety and antidepressant drugs. In: KAPAN, F. et al (eds): Hypnotics, Methods of development and evaluation, pp 283-295, New York, Spectrum 1975

FRANK, J. D.: The present status of outcome studies. J. Consult. and Clin. Psychology, 47, pp 310-316, 1979

FREUD, S.: Hemmung, Symptom und Angst. Leipzig, Wien & Zürich, Internationaler Psychoanalytischer Verlag, 1926

GARDINER, H. M.; METCALF, R. C. & BEEBE-CENTER, J. G.: Feeling and emotion: A history of theories. New York, American Book Company, 1937

GARRETT, B. L. & SILVER, M. P.: The use of EMG and alpha biofeedback to relieve test anxiety in college students. In: WICKRAMASEKERA, I. (ed): Biofeedback, Behavior Therapy & Hypnosis. Chicago, Nelson-Hall, 1976

GATCHEL, R. J.; HATCH, J. P.; WATSON, P. J.; SMITH, D. & GAAS, E.: Comparative effectiveness of voluntary heart rate control and muscular relaxation as active coping skills for reducing speech anxiety. J. Consult. Clin. Psychol. 45, pp 1093-1100, 1977

GATCHEL, R. J.; HATCH, J.P.; MAYNARD, A.; TURNS, R. & TAUNTON-BLACKWOOD, A.: A comparison of heart rate feedback, false biofeedback, and systematic desesitization in reducing speech anxiety: Short and long-term effectiveness. J. Consult. Clin. Psychol, 47, pp 620-622, 1979

GELDER, M. G.; BANCROFT, J. H. J.; GATH, D. H.; JOHNSTON, B. W.; MATHEWS, A. N. & SHAW, P. M.: Specific and non-specific factors in behaviour therapy. Br. J. Psychiatry, 123, pp 455-462, 1973

GLASSER, St. P.; CLARK, P. I. & SPOTO, E.: Heart rate response to "fright stress". Heart Lung, Vol. 7, No. 6, pp 1006-1010, 1978

GOLDSTEIN, I. B.: Physiological responses in anxious women patients. Arch. Gen. Psychiat. 10, pp 382-388, 1964

GOLDWATER, B. C. & LEWIS, J.: Effects of arousal on habituation of the electrodermal orienting reflex. Psychophysiology, 15, pp 221-225, 1978

GREENBLATT, D. J. & SHADER, R. I.: Benzodiazepines in clinical practice. Raven Press, New York, 1974

GREENHOUSE, S. W. & GEISSER, S.: On methods in the analysis of profile data. Psychometrika, pp 95-112, 1959

HAGEMANN, K.;NIEHUES, B.; MANOLI, S. H.; ARNOLD, G.; LOCHNER, W.: Über die Wirkung von Isoproterenol am Systemkreislauf des Hundes mit kardiopulmonalem Bypass. Z. Kardiol. 63, pp 542-547, 1974

HARDT, J. V. & KAMIYA, J.: Anxiety change through electroencephalographic alpha feddback seen only in high anxiety subjects. Science, 201, pp 79-81, 1978

HECKHAUSEN, H.: Task-irrelevant cognitions during an exam.: Incidence and effects. In: H. W. KROHNE & L. LAUX (eds).: Achievement, stress, and anxiety. Washington, D. C.: Hemisphere, 1980

HODGES, W. F.: The psychophysiology of Anxiety. In: ZUCKERMAN, M. & SPIELBERGER, CH. (eds): Emotions and Anxiety, pp 175-196, John Wiley & Sons, New York, Toronto, London, Sydney, 1976

HODGES, W. F. & SPIELBERGER, C. D.: The effects of threat of shock on heart rate for subjects who differ in manifest anxiety and fear of shock. Psychophysiology, 2, pp 287-294, 1966

HODGSON, R. & RACHMAN, S.: II. Desynchronicy in measures of fear. Behaviour Res. & Therapy, 12, pp 319-326, 1974

HOGAN, R. A. & KIRCHNER, J. H.: Implosive, eclectic, verbal and bibliotherapy in the treatment of fears and snakes. Behav. Res. & Ther., 6, pp 167-171, 1968

HOLLISTER, L. E.; MOTZENBECKER, F. P. & DEGAN, R.O.: Withdrawal reactions from chlordiazepoxide ("Librium"). Psychopharmacologica, 2, pp 63-68, 1961

HOLZ, H. H.: Der französische Existentialismus. Oswald-Darbeck, Speyer, München, 1958

HULL, C. L.: Principles of behavoir. New York, Appleton-Century-Crofts, 1943

IMHOF, P. R.: Zur humanpharmakologischen Profilierung von Betablockern im Hinblick auf die Hypertoniebehandlung. In: SCHWEIZER, W. (ed): Die Beta-Blocker - Gegenwart und Zukunft, pp34-39, Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1974

JANKE, W. & DEBUS, G.: Experimental studies on antianxiety agents with normal subjects.: Methodological considerations and review of the main effects. In: EFRON, D. H. (ed): Psychopharmacology: A review of progress, Washington D. C.: US Government Printing Office, pp 205-230, 1968

JANKE, W. & DEBUS, G.: Die Eigenschaftswörterliste (EWL) - Ein Verfahren zur Erfassung der Befindlichkeit, Hofgrefe, Göttingen, 1973

JAVEL, A. F. & DENHOLTZ, M. S.: Audible GSR feedback and systematic desensitization: A case report. Behavior Therapy, 6, pp 251-253, 1975

JERNSTEDT, G. C. & NEWCOMER, J. P.: Blood pressure and pulse wave velocity measurement for operant conditioning of autonomic responding. Beh. Res. Methods Instr., 6, pp 393-397, 1974

JOHNSSON, G. & REGÅRDH, C.-G.: Clinical pharmacokinetics of β-adrenoreceptor blocking drugs. Clin. Pharmacokinetics, 1, pp 233- 237, 1976

JOHNSON, G.; SINGH, B. & LEEMAN, M1: Controlled evaluation of the Beta-adrenoceptor blocking drug oxprenolol in anxiety. Med. J. Aust., 1, pp 909-921, 1976

KAPPES, B. & MICHAUD, J.: Contingent vs. noncontingent EMG feedback and hand temperature in relation to anxiety and locus of control. Biofeedback and Self-Regulation, 3, pp 51-59, 1978

KATKIN, E. S.: The relationship between a measure of transitory anxiety and spontaneous autonomic activity. J. Abn. Psychology, 71, pp 142-146, 1966

KELLY, D.: Measurement of anxiety by forearm blood flow. Br. J. Psychiatry, 112, pp 789-794, 1966

KELLY, D.: Emotion and Physiological Changes in the Arm. J. Psychosom. Res., 15, pp 445-450, Pergamon Press, 1971

KELLY, D.: Anxiety and Emotions. Physiological Basis and Treatment. Charles C. Thomas Publisher, 1980

KELLY, D. H. W. & WALTER, C. J. S.: The relationship between clinical diagnosis and anxiety assessed by forearm blood flow and other measurements. Brit. J. Psychiat., 114, pp 611-626, 1968

KENDALL, P. C.: Anxiety: States, traits - situations? J. Consulting and Clinical Psychology, 46, pp 280-287 1978

KIELHOLZ, P.: Definition und Ätiologie der Drogenabhängigkeit. Bull Schweiz Akad Med Wiss 27, pp 7-14, 1971

KIERKEGAARD, S. A.: Begrebet angest. En simpel psychologisk paapegende overveielse i retning af det dogmatiske problem om arvesynden af Vigilius Haufniensis (pseud.) Kjøbenhavn: C. A. Reitzel, 1844

KIERKEGAARD, S. A.: Der Begriff Angst. Gesammelte Werke, 11. + 12. Abteilung. Übersetzt von Emanuel Hirsch. Eugen Diederichs Verlag, 1965

KLEIN, D. F.: Psychotherapy, Anxiety, and Phobia. Presented at the Annual Meeting of Amer. Psychiat. Assoc. Chicago, III Mai 17, 1979

KORN, E. J.; ASCOUGH, J. C. & KLEEMEIER, R. B.: The effects of induced anxiety on state-trait measures of anxiety in high, middle, and low trait-anxious individuals. Beh. Therapy, 3, pp 547-554, 1972

KROHNE, H. W.: Theorien zur Angst. Stuttgart: Kohlhammer 1976

KROHNE, H. W.: Individual differences in coping with stress and anxiety. In: SPIELBERGER, C. D. & SARASON, I. G. (eds): Stress and anxiety, Vol. 5, Washington, D. C.: Hemisphere, 1978

KROHNE, H. W.: Theory of anxiety: From a mechanistic to a cognitive approach. Psychol. Rundschau, 31 (1), pp 12-29, 1980

LACEY, J. I.: Somatic response patterning and stress: Some revisions of activation theory. In: APPLEY, M. H. & TRUMBULL, R. (eds): Psychological Stress. Appleton-Century-Crofts, New York, , pp 14-42, 1967

LA CHAMBRE, M. C. de.: Les caractéres des passions. Amsterdam: Vols 1-2, 1658, Vols 3-4, 1662, Vol. 5, 1663

LACHAR, D.: The MMPI: Clinical Assessment and Automated Interpretation. Los Angeles: Western Psychological Services, 1974

LADER, M.: Antianxiety Drugs: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. Drugs 12, pp 362-373, 1976

LADER, M.: Biological Differentiation of anxiety, arousal, and stress. In: MATHEW, R. J. (ed): The biology of Anxiety, pp 11-22, Brunner/Mazel, Publishers, New York, 1982

LADER, M. H.; GELDER, M. G.; MARKS, I. M.: Palmar conductance measures as predictors of response to desensitization. J. Psychosom. Res. 11, pp 283-290, 1967

LADER, M.H. & MATHEWS, A. M.: Electromyographic studies of tension. J. Psychosom. Res. 15, pp 479-486, 1971

LANG, P. J. & LAZOVIK, A. D.: Experimental desensitization of a phobia. J. abnorm. soc. Psychol. 66, pp 519-525, 1963

LAZARUS, R. S.: Psychological stress and the coping process. New York, McGraw-Hill, 1966

LAZARUS, R. S.; AVERILL, J.R. & OPTON, E.M.: The psychology of coping: Issues of research and assessment. In: COELHO, G. V.; HAMBURG, D. M. & ADAMS, J. E. (eds): Coping and adaptation. New York: Basic Books, 1974

LAZOVIK, A. D. & LANG, P. J.: A laboratory demonstration of systematic desensitization psychotherapy. J. Psychol. studies 11, pp 238-247, 1960

LE FUR, G.; GUILLOUX, F.; MITRANI, N.; MIZOULE, J. & UZAN, A.: Relationships between Plasma Corticosteroids and Benzodiazepines in stress. J. Pharm. and Exp. Ther. 211, pp 305-308, 1979

LEMKE, T. L. & HANZE, A. R.: Effects of chlordiazepoxide on muscle tension in relation to its anticonvulsive potency. J. Heter. Chem. 8, pp 125-132, 1971

LUBORSKY, L.; SINGER, B.; LUBORSKY, M.: Comparative studies of Psychotherapies. Arch. Gen. Psychiat. 32, pp 995-1008, 1975

LUTZENBERGER, W.; BIRBAUMER, N.; STEINMETZ, P.: Simultaneous biofeedback of heart rate and frontalis EMG as a pretraining for the biofeedback of EEG theat activity. Biofeedback & Self Regulation, 1977

LYDTIN, H. & LOHMÖLLER, G.: Beta-Rezeptoren-Blocker. Aesopus-Verlag GmbH, Lugano und München, 1977

LYKKEN, D. T. & VENABLES, P. H.: Direct measurement of skin conductance: A proposal for standardization. Psychophysiology 8, pp 656-672, 1971

MALAN, D. H. & BACAL, H. A.: A study of psychodynamic changes in untreated neurotic Patients. Brit. J. Psych., 114, pp 525-529, 1968

MANYAM, N. V. B.; HARE, T. A. & KATZ, L.: Effect of isoniazid on cerebrospinal fluid and plasma GABA levels in Huntington's disease. Life Sci. 26, pp 1303-1308, 1980

MARKS, I. M.: Fears and Phobia, Academic Press, New York, 1969

MARKS, J.: The Bezodiazepines: Use, overuse, misuse, abuse. MTP Press Limited, Falcon House, Lancaster, England, 1978

MATHEWS, A. M. & LADER, M. H.: An evaluation of forearm blood flow as a psychophysiological measure. Psychophysiology, 8, pp 509-512, 1971

Mc REYNOLDS, P. M.: Changing Conceptions of anxiety: A historical review and a proposed integration. In: SARASON, I. G. & SPIELBERGER, C . D. (eds): Stress and Anxiety, Vol. 2, pp 3-26, John Wiley & Sons, New-York, London, Sydney, Toronto, 1975

MILLER, M. P.; MURPHY, P. J. & MILLER, T. P.: A comparison of electromyographic feedback and progressive relaxation training in treating circumscribed anxiety stress reactions. J. Consult. Clin. Psychol., 46, pp 1291-1298, 1978

MIYADERA, T.; TERADA, A.; FUKUNAGA, M.; KAWANO, Y.; KAMIOA, T.; TAMURA, C.; TAKAGI, H.; TACHIKAWA, R.: Anxiolytic Sedatives, J. Med. Chem. 14, pp 520-523, 1971

MÖHLER, H.; BATTERSBY, M. K. & RICHARDS, J. G.: Benzodiazepine receptor protein identified and visualized in brain tissue by a photoaffinity label. Proc. Nat. Acad. of Sciences, Vol. 77, No. 3, pp 1666-1670, 1980

MORAN, N. C.; PERKINS, M. E.: Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloroanalogue of isoproterenol. J. Pharmacol. exp. Ther. 124, pp 223- 227, 1958

MOWRER, O. H.: A stimulus-response analysis of anxiety and its role as reinforcing agent. Psychological Review, 46, pp 553-565, 1939

NIES, A.; HOWARD, D. & ROBINSON, S.: Antianxiety effects of MAO inhibitors.In: MATHEW, R. J. (ed): The Biology of Anxiety, pp 123-133 , Brunner/Mazel Publishers, New York, 1982

PAUL, G. L.: Insight versus desensitization in psychotherapy. Stanford University Press, Stanford 1966

PETURSSON, H. & LADER, M. H.: Benzodiazepine Dependence. Brit. J. of Addicition, 76, pp 133-145, 1981(a)

PETURSSON, H. & LADER, M. H.: Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. Brit. Med. J., 283, pp 643-645, 1981 (b)

PITTS, F. N. & ALLEN, R. E.: Beta-adrenergic blockade in the treatment of anxiety. In: MATHEW, R. J. (ed): The Biology of Anxiety, pp 134-161, Brunner/Mazel Publishers, New York, 1982

RACHMANN, S.: Studies in Desensitisation, II: Flooding. Behav. Res. & Ther. 4, pp 1-12, 1966

RASKIN, M.: Decreased skin conductance response habituation in chronically anxious patients. Biol. Psychol., 2, pp 309-319, 1975

RASKIN, M.; BALI, L. R. & PEEKE, H. V.: Muscle biofeedback and transcendental meditation. Arch. Gen. Psychiatry, 37, pp 83-97, 1980

RICE, K. M. & PLOTKIN, W. B.: Biofeedback as a placebo: Anxiety reduction facilitated by training in either suppression or enhancement of alpha brainwaves. Presented to American Psychological Assn., Montreal, 1980

RICE, K. M. & BLANCHARD, E. B.: Biofeedback in the Treatment of Anxiety Disorders. In: MATHEW, R. J. (ed): The biology of anxiety, pp 162-186, Brunner/Mazel, Publishers, New York, 1982

RICKELS, K.: Drug Treatment of Anxiety in Jarvik. Psychopharmacology in the Practice of Medicine. Appleton-Century-Crofts, pp 309-324, 1977

ROTH, I.; RHUDICK, P. J.: Long term effects on Psychotherapy of initial treatment conditions. J. Psychiat. Res. 2, pp 238-297, 1974

RUPERT, P. A. & HOLMES, D. S.: Effects of multiple sessions of true and placebo heart rate biofeedback training on the heart rates and anxiety levels of anxious patients during and following treatment. Psychophysiology, 15, pp 582-590, 1978

SARASON, I. G.: Anxiety and self-preoccupation. In: SARASON, I. G. & SPIELBERGER, C. D. (eds): Stress and anxiety, Vol. 2, Washington D. C. Hemisphere, 1975

SARGENT, J. D.; WALTERS, E. D. & GREEN, E. E.: Psychosomatic self-regulation of migraine headaches. Seminars in Psychiatry, 5, pp 415-428, 1973

SCHACHTER, S.: The interaction of cognitive and physiological determinants of emotional stat In: SPIELBERGER, C . D. (ed): Anxiety and Behavior. New York, Academic Press, pp 193-224, 1966

SCHÖPF, J.: Withdrawal Phenomena after long-term Administration of Benzodiazepines. A review of Recent Investigations.Pharmacopsychiat. 16, pp 1-8, 1983

SHADER, R. I.; GREENBLATT, D. J.: The Psychopharmacologic Treatment of Anxiety States. In: SHADER, R. I. (ed): Manual of Psychiatric Therapeutics. Boston, Little, Brown and Company, pp 27-38, 1975

SHAPIRO, D.: Biofeedback and the regulation of complex psychological process. In: BEATTY, J. (ed): Biofeedback and Behavior. A Nato Symposium. Preliminary Proceedings. MPI für Psychiatrie, München, 1976, Plenum Press New York, 1976

SHEEHAN, D. V.; BALLENGER, J. & JACOBSEN, G.: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. Arch. Gen. Psychiatry, 37, pp 51-59, 1980

SMITH, M. L.; GLASS, G. V.: Meta-analysis of Psychotherapy Outcome Studies. American Psychologist, 32, pp 752-760, 1977

SNORTUM, J. R. & WILDING, F. W.: Temporal estimation and heart rate as a function of Repression-Sensitization Score and probability of shock. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 37, pp 417-422, 1971.

SOLOMON, K.& HART. R.: Pitfalls and Prospects in Clinical Research on Anti-Anxiety Drugs: Benzodiazepines and Placebo. A Resarch Review. J. Clin. Psychiatry 39, pp 823-831, 1978

SOLYOM. L.;HESELTINE, G.; McCLURE, D. J. & SOLYOM, J.: Behavior therapy versus drug therapy in the treatment of phobic neuroses. Can. Psychiatr. Assoc. J., 18, pp 25-32, 1973

SOMERVILLE, W.; TAGGART, P. & CARRUTHERS, M.: Addressing a medical meeting: effect on heart rate, electrocardiogram, plasma catecholamines, free fatty acids and triglycerides. Br Heart J, 33, pp 608-615, 1971

SPENCE, K. W.: A theory of emotionally based drive (D) and its relation to performance in simple learning situations. American Psychologist, 13, pp 131-141, 1958

SPIELBERGER, C. D.: Theory and research on anxiety. In: SPIELBERGER, C. D. (ed): Anxiety and behavior. New York, Academic Press, 1966

SPIELBERGER, C. D.: Anxiety as an emotional state. In: SPIELBERGER, C. D. (ed).: Anxiety: Current trends in theory and research, Vol. 1. New York, Academic Press, 1972

SPIELBERGER, C. D.: Anxiety: State - Trait - Process. In: SPIELBERGER, C. D. & SARASON, I. G. (eds): Stress and Anxiety, Vol. 1, pp 115-144, John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, 1975

SPIELBERGER, C. D. ; GONZALES, H. P.; TAYLOR, C. J.; ALGAZE, B. & ANTON, W. D.: Examination stress and test anxiety. In: SPIELBERGER, C. D. & SARASON, I. G. (eds): Stress and Anxiety, Vol. 5, Washington, D. C.: Hemisphere, 1978

STERNBACH, L. H.: The Benzodiazepine Story, Editiones Roche, Basel, Schweiz, 1980

SUPAVILAI, P. & KAROBATH, M.: Interaction of SQ 20009 and GABA-like drugs as modulators of Benzodiazepine Receptor binding. Europ. J. Pharmacol., 62, pp 229-233, 1980

SVENSON, S. E. & HAMILTON, R. G. : A critique of over-emphasis on side effects with the ps chotropic drugs: an analysis of 18000 chlordiazepoxide-treated cases. Curr. Ther. Res., 8, pp 455-462, 1966

TANNA, V. T.; PENNINGROTH, R. P. & WOOLSON, R. F.: Propranolol in the treatment of anxiety neurosis. Compr. Psychiatry, 18, pp 319-326, 1977

TAYLOR, J. A.: Drive theory and manifest anxiety. Psychological Bulletin, 53, pp 303-320 1956

TÜNNER, W.: Systematische Desensibilisierung und das Lernen von Strategien zur Bewältigung von Angst. In: FLORIN, I. & TUNNER, W.: Therapie der Angst, pp 221-239, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin , Wien, 1975

TYTER, P. J. & LADER, M. H.: P ysiological and psychological effects of ± Propranolol, + Propranolol and Diazepam in induced anxiety. Br. J. Clin. Pharmac., 1, pp 379-385, 1974

TYRER, P. J.; GARDNER, M.; LAMBOURN, J. & WHITFORD, M.: Clinical and pharmacokinetic factors affecting response to phenelzine. Br. J. Psychiatry, 136, pp 359-365, 1980

VENABLES, P. H. & MARTIN, I.: A Manual of Psychophysiological Methods, Amsterdam, 1967

WALSCHBRUGER, P.: Zur Beschreibung von Aktivierungsprozessen. Phil. Disss., Freiburg, 1976

WARD, J.: Social aspects of Benzodiazepine prescribing today. Editiones Roche, Basel, SChweiz, 1980

WATSON, J. B. & REYNOLDS, R.: Conditioned emotional reactions. J. Experim. Psychology, 3, pp 1-14, 1920

WEINER, B.: An attribution theory of motivation and emotion. In: KROHNE, H. W. & LAUX, L. (eds): Achievement, Stress and Anxiety, pp 241-259, 1981

WEINSTEIN, J.; AVERILL, J. R.; OPTON, E. M. & LAZARUS, R. S.: Defensive style and discrepancy between self-report and physiological indices of stress. J. Personality and Soc. Psychol., 10, pp 406-413; 1968

WEYBREW, B. B.: Pattern of psychophysiological response to military stress. In: APPLEY, M. H. & TRUMBULL, R. (eds): Psychological Stress: Issues in research. New York, Appleton-Century-Crofts, 1967

WHITE, C. B.; UDWADIA, B. P.: ß-adrenoceptors in the human dorsal hand vein, and the effects of propranolol and practolol on venous sensitivity to noradrenaline. Br. J. Clin. Pharmac. 2, pp 99- 104, 1975

WILDER, J.: The law of intiial values in neurology and psychiatry. J. Nervous and Mental Disease, 12, pp 73-86, 1957

WINER, B. J.: Statistical principles in experimental design. London, New York: Mc Graw Hill, 1970.

WINOKUR, M.; RICKELS, K.; GREENBLATT, D. J.; SNYDER, P.J.; SCHATZ, N. J.: Withdrawal reaction from long-term low-dosage administration of Diazepam. Arch. Gen. Psych., 37, pp 101-105, 1980

WOLPE, J.: Psychotherapy by Reciprocal Inhibition. Stanford Univ. Press, Stanford, 1958

WOLPIN, M. & RAINES, J.: Visual imagery, expected roles and extinction as possible factors in reducing fear and avoidance behaviour. Behav. Res. & Ther., 4, pp 25-37, 1966

YATES, F.: The analysis of replicated experiments when field results are incomplete. Empire Journal of Experimental Agriculture, pp 129-142, 1933

YOUNG, J. P. R.; HUGHES, W. C. & LADER, M. H.: A controlled comparison of flupenthixol and amitriptyline in depressed outpatients. Br. Med. J., 1, pp 1116- 1123, 1976

ZUCKERMAN, M.; PERSKY, H. & CURTIS, G. C.: Relationship among Anxiety, Depression, Hostility and autonomic Variables. J. Nerv. and Ment. Disease, 146, No. 6, pp 481-487, 1968

7. Anhang

Tabelle über Funktion und Meßprinzip der physiologischen Variablen

Ableitung der Missing-Data-Schätzung

Analogrechnerschaltung

Tonbandtext

Parameter	Abkürzung	Physiol. Funktion	Abnahmestelle	Meßprinzip	Einheit
Elektromyogramm der Stirnmuskulatur (Amplitude)	EMG	Tonus der Stirnmuskulatur	Beckman -Hautelektr. 9.4 mm Ø, M. frontalis bds.	AC-Verstärkung + Gleichrichtung + Integration	μV_{ss}
tonischer Hautleitwert	HLW	Schweißdrüsenaktivität	Beckman Hautelektr. 9.4 mm Ø (= 0.8 cm^2 Fläche), Hellige Spezialpaste. Daumenballen u. prox. Kleinfingerballen linke Hand	Konstant-Spannungsmessung (o.5 V), DC-Verstärkung, Digitalvoltmeter	$\frac{\mu S}{cm^2}$
Phasische Hautleitwertsänderungen	HLR	Schweißdrüsenaktivität (Phasisch)	wie oben	konst. Spannungsmessung (0.5 V), AC-Verst.(τ= 10 Sek.) Gleichrichtung, Integration	$\frac{\mu S}{cm^2}$
Fingerpulsamplitude	FPA	Durchblutung v.a. der Haut	optischer Pulsfühler (LED und Fototransistor) am Zeigefinger linke Hand	Lichtreflexionsmessung, AC-Verstärkung, Filterung, Gleichrichtung Integration	mV_{ss}
Herzfrequenz	HFQ	Herzfrequenz	Beckman Hautelektr. 9.4 mm Ø, bipolar in Herzachse	AC-Verstärkung, Transformation t(sec)→f= 60/t (min^{-1}) Integration	min^{-1}
Pulswellengeschwindigkeit	PWG	Blutdruckäquivalent	optischer Pulsfühler (Lampe und Fototransistor an A. radialis i. Höhe d. Handgelenks linke Hand	Transform. v. Abst. 4. ICR bis Handgelenk in cm: Zeit v. R-Zacke bis Pulsankunft in f = [(m)/s] Integration	$\frac{m}{sec}$

Tab. 1: Physiologische Variablen: Übersicht, Funktion und Meßprinzip

Missing-Data-Schätzung

Die fehlenden Werte werden aufgrund folgender Überlegungen geschätzt:

Gegeben sei $\{x_{ij};\ i = 1,\ldots, n \text{ und } j = 1,\ldots, m\}$ eine zusammenhängende Folge von Werten von n Personen und j Zeitpunkten, wobei x_{Kp} bis x_{Kq} Missing Data sind, $x_{K\,(p-1)}$ der letzte noch existierende Wert, $x_{K\,(q+1)}$ der erste wieder existierende Wert bei einer bestimmten Person K.

Nun sollen die fehlenden Meßwerte unter Berücksichtigung der hypostasierten starken seriellen Abhängigkeit physiologischer Meßwerte geschätzt werden.

Das Prinzip dieses Verfahrens besteht darin, bei der Schätzung zwei Gesichtspunkte gleichzeitig zu wahren:

1.)
Die geschätzten Werte sollen dem individuellen Niveau der Versuchsperson möglichst gut angepaßt sein und

2.)
die mittlere Verlaufsform der Werte aller Versuchspersonen darf nicht beeinflußt werden.

Zu diesem Zweck wird zunächst für jeden Zeitpunkt j von $(p-1)$ bis $(q+1)$ der mittlere Verlaufswert $\bar{x}_{.j}$ als Mittelwert über alle r Vpn gebildet, für die während dieser Zeit

vollständige Daten vorliegen, also $\bar{x}_{.j} = \sum_{i=1}^{r} x_{ij}$ für alle j, $p-1 \leq j \leq q+1$.

Die Anpassung dieser mittleren Verlaufskurve an das individuelle Niveau der Vp K erfolgt über eine gemeinsame Betrachtung des individuellen Niveaus zum Zeitpunkt (p-1) und (q+1), also unter Berücksichtigung des jeweils letzten noch und ersten wieder vorhandenen Wertes der Vp K.

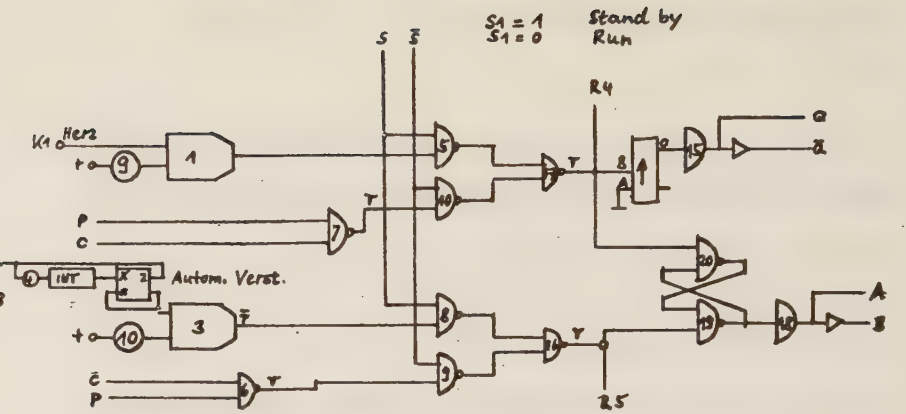
Dies wird durch die Addition einer linearen Transformation $y = ax + b$ zum Mittelwert erreicht, wobei b die Differenz $x_{K\,(\,p-1\,)} - \bar{x}_{.\,(\,p-1\,)}$ ist, a die Steigung der anzupassenden Geraden, also $x_{K\,(\,q+1\,)} - \bar{x}_{.\,(\,q+1\,)}$ dividiert durch (q+1) - (p-1) und x die mittlere Verlaufsform ist.

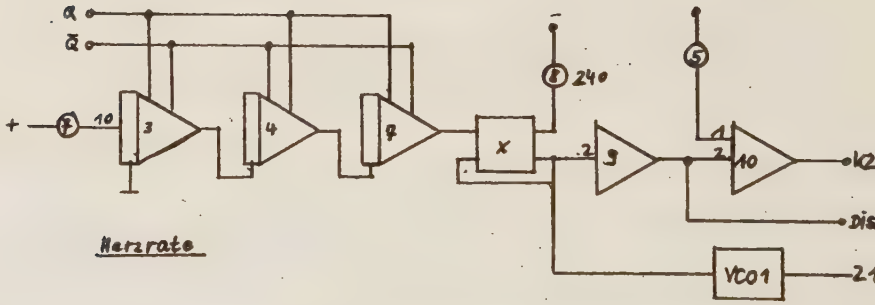
Für den Fall, daß nur auf einer Seite der fehlenden Zeitreihe die Reihe eine natürliche Fortsetzung hat (Annahme (o.B.d.A.) : p = 1), kann die Anpassung nur aufgrund des Niveauunterschieds zwischen $x_{\,(\,q+1\,)}$ und $\bar{x}_{.\,(\,q+1\,)}$ ($\bar{x}_{.\,(\,q+1\,)}$ = Mittelwert aller Versuchspersonen, für die für den Zeitpunkt q+1 alle Daten vollständig vorliegen, erfolgen.

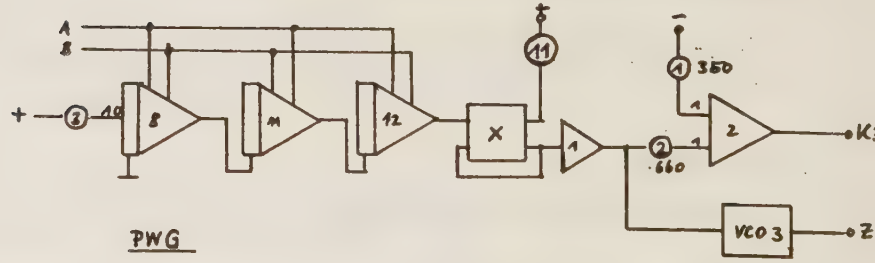
Daraus ergibt sich:

$$b = x_{K\,(\,q+1\,)} - \bar{x}_{.\,(\,q+1\,)};\ y_{Kj} = \bar{x}_{.j} + b \text{ für } 1 \leq j \leq q+1$$

Diese Schätzungen werden nur durchgeführt, wenn die Wertefolge $\{\bar{x}_{.j}\}$ über wenigstens 50 % der Versuchspersonen jeder Gruppe vorliegt.







Analogrechnerschaltung

1 - 12	Ruhe
13	Vorbereitungen für Ing.
30	Injektion
31- 60	Ruhe

---

61 - 108	Ruhe
109- 111	Instruktion
112- 132	Zählen
133	Zählen
134- 180	Ruhe
181- 204	Lärm
105- 206	Instruktion
207- 251	Ruhe
252- 256	Ruhe
257- 275	Instruktion
276- 277	Instruktion (265 "noch 2 Min")
278- 323	Ruhe
324- 328	Instruktion
329- 347	Ergometer
348- 349	Instruktion
350- 437	Ruhe

Tonbandtext

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
1 - 60	Allg. Instruktionen Vorbereitung Blutdruck Injektion	
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		Die Vorarbeiten sind nun beendet. Sie nehmen jetzt an einem vegetativen Belastungstest teil, der zur Zeit routinemäßig durchgeführt wird und ca. 1 Stunde dauert. Aus Gründen der Standartisierung erhalten Sie all Anweisungen während dieser Zeit von einem Tonband. Wir können Sie jedoch hören, wenn Sie uns etwas sagen wollen. Während der nächsten 8 Minuten wollen wir zunächst einmal sehen wie ihr Körper arbeitet wenn Sie sich in Ruhe befinden. Bitte bleiben Sie für die nächsten 8 Min. ganz ruhig sitzen.
0	Ruhe 1 - 108	

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
	8.00	
109		Während der nächsten 3 Minuten sollen Sie ganz langsam laut von 1 bis 100 zählen. Etwa so: 1, 2, 3 oder dann später 21, 22, 23 ganz langsam. Achten Sie darauf daß Sie keine Zahl auslassen. Fanken Sie mit mir zu sprechen an 1, 2, 3 und jetzt weiter
110		
111	8.30	
112		
122	Z ä h l e n 112 - 132	
132		
133	12.00	Die Zeit für diese Aufgabe ist unbeendet. Bitte bleiben Sie für weitere 8 Minuten ganz ruhig und entspannt sitzen.
	R u h e 134 - 180	

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
	20.00 Lärm 181 - 204	
205 206	24.00	Wir wollten mit diesem Teil des Versuchs herausfinden, wie ihr Körper auf einen unerwarteten und sehr lauten Lärm reagiert. Bitte entspannen Sie sich jetzt wieder und bleiben Sie für die nächsten 8 Minuten wieder ganz ruhig, Sie werden dann eine neue Anweisung erhalten.
	207 - 251 R u h e	
252 253 254 255 256	32.00	Im nächsten Abschnitt dieses Testes sollen Sie etwas rechnen. Ihre Aufgabe wird darin bestehen, von der Zahl 500 immer 7 abzuziehen. Also 500 weniger 7 wäre 493, und das weniger 7 wäre 486 usw. Sie müssen so schnell wie möglich arbeiten, aber auch ohne Fehler. Sobald Sie einen Fehler machen, werden wir Sie darauf hinweisen. Sie müssen dann wieder ganz von vorne anfangen. Die meisten Leute bewältigen diese Aufgabe in ungefähr 2 Minuten. Wir geben Ihen insgesamt 4 Minuten Zeit. Bitte fangen Sie nun an, und sagen Sie mir so schnell wie möglich die Zahlenreihe: 500, 493 und weiter.....

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
	257 - 275 R e c h n e n 34.20	Noch 2 Minuten
276 277	36.00	Die Zeit für diese Aufgabe ist nun beendet. Bitte schalten Sie jetzt wieder ab und vergessen Sie die Aufgabe, ganz gleich ob Sie fertig geworden sind oder nicht. Entspannen Sie sich wieder und bleiben Sie für weitere 8 Minuten ganz ruhig liegen. Sie werden dann weitere Instruktionen erhalten.
	R u h e 278 - 323	
324 - 325	44.00	Im nächsten Teil dieses Versuchs sollen Sie Fahrrad fahren. Bitte legen Sie schon einmal die Füße an die

TAKTE	VERSUCHSABSCHNITT	INSTRUKTIONSTEXT
326 327		Pedale, aber noch ohne zu treten. Ich werde Ihnen später sagen, wann Sie anfangen sollen. Sie müssen insgesamt 4 Minuten lang Fahrrad fahren, und zwar mit einer mittleren Geschwindigkeit. Treten Sie Sie also weder zu schnell noch zu langsam. Wenn Sie sehr langsam treten, brauchen Sie mehr Kraft, um die Pedale zu bewegen. Er ist wichtig, daß Sie Ihren Oberkörper ganz ruhig halten. Auf keinen Fall
328		dürfen Sie sich mit den Händen abstützen die Finger müssen ganz locker liegen bleiben. Ein Mitarbeiter kommt jetzt gleich zu Ihnen in die Kabine um darauf zu achten, daß Sie am Anfang alles richtig machen. Bitte fangen Sie jetzt an zu treten.
	329 - 347 Ergometer	
348 349	48.00	Die Zeit für's Fahrradfahren ist jetzt beendet. Bitte nehmen Sie die Füße wieder von den Pedalen und ruhen Sie sich wieder aus. Es folgt jetzt eine längere Ruhepause von 15 Minuten.
	350 - 437 R u h e	
	63.00	Alle Untersuchungen sind beendet. Ein Mitarbeiter kommt gleich zu Ihnen in die Kabine. Wir danken Ihnen für die Teilnahme an der Untersuchung.

BIOCHEMISCHE DATEN

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Biochemisch orientierte Stress- und Angsttheorien	1
1.2	Befunde bei vegetativen Belastungsreaktionen hinsichtlich des catecholaminergen Systems	2 6
1.3	Befunde bei vegetativen Belastungsreaktionen hinsichtlich des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems	13
1.4	Medikamentöse Beeinflussung biochemischer Parameter	15
1.4.1.	Veränderungen im catecholaminergen sowie Hypophysen-Nebennierensystem durch Benzodiazepine	15
1.4.2.	Veränderungen im catecholaminergen sowie Hypophysen-Nebennierensystem durch Betablocker	17
1.5.	Fragestellung der Untersuchung	19
2.	METHODIK	21
2.1.	Blutprobengewinnung und Aufbereitung	21
2.2	Biochemische Variablen	23
2.2.1.	Erläuterungen hinsichtlich der Catecholamine	24
2.2.2.	Bestimmungsmethode der Catecholamine	24
2.2.3.	Cortisol	24
2.2.4.	Bestimmungsmethodik	25
2.3.	Auswertung	25
2.3.1.	Datenmaterial	26
2.3.2.	Statisitsche Analyse der stressorinduzierten und medikamenteninduzierten Änderungen der biochemischen Parameter	26 26 26
2.3.3.	Statistische Analyse zur Erfassung von Wechselwirkungen innerhalb der biochemischen Parameter sowie deren Kovariation mit physiologischen Variablen	28
3.	ERGEBNISSE	29
3.1.	Noradrenalin	29
3.2.	Adrenalin	31
3.3.	Cortisol	32
3.4.	Geschlechtsspezifische situations- und medikamententenbedingte Unterschiede	33
3.5.	Wechselwirkungen innerhalb der biochemischen Parameter sowie deren Kovariation mit physiologischen Variablen	34
4.	DISKUSSION	38
4.1.	Situationsspezifische biochemische Reaktionsmuster	43
4.2.	Medikamenteninduzierte Veränderungen der biochemischen Reaktionsmuster in den unterschiedlichen Situationsbedingungen	43
4.3.	Zusammenfassende Diskussion der Befunde sowohl im Bereich der physiologischen als auch biochemischen Parameter und Versuch einer kritischen Wertung dieser Befunde in Hinblick auf die Gray'sche Angsttheorie	50

5. ZUSAMMENFASSUNG 57

6. LITERATURVERZEICHNIS 60

1. Einleitung

1.1. Biochemisch orientierte Stress- und Angsttheorien

Bereits 1929 formulierte Cannon die "thalamische Theorie" der Emotionen. Cannon postulierte, daß die in Zusammenhang mit elementaren Notsituationen eintretenden Äußerungen von Schmerz, Furcht, Angst oder Wut zu einer Adrenalinausschüttung führen würden (Cannon, 1975). Adrenalin setzt in Verbindung mit sympathischen Nervenimpulsen die in der Leber gespeicherten Kohlehydrate frei, führt dadurch zu einer Blutzuckererhöhung, die für eine bessere Versorgung von Herz, Lunge und Zentralnervensystem sowie Extremitäten vonnöten ist. Dem Thalamus schreibt Cannon die Funktion einer Schaltstelle zu, wobei die einfachen "Sensationen" erst durch die thalamischen Vorgänge die besondere Qualität der "Emotionen" erhalten. Levi (Levi, 1972), der sich vor allem mit den Reaktionen des catecholaminergen Nebennierenmarksystems bei qualitativ unterschiedlicher Stressbelastung beschäftigte, hypostasierte, daß jeder Organismus auf Stresseinwirkung mit einem allgemeinen Adaptationssyndrom reagiert, das weitgehend nach uniformen physiologischen und biochemischen Grundmustern abläuft. Levi betont vor allem die Bedeutung der Catecholamine Noradrenalin und Adrenalin, die er im wesentlichen in ihren stoffwechselaktiven Leistungen wie Blutzuckererhöhung, Mobilisierung freier Fettsäuren sowie kreislaufregulierender Funktionen sieht. Mason untersuchte vor allem die Rolle des noradrenergen Systems in Zusammenhang mit beobachtbarem Verhalten, Angst sowie Extinktionsresistenz. Durch Zerstörung

der aszendierenden noradrenergen Fasern, die in das dorsale noradrenerge Bündel laufen, durch 6-Hydroxy-Dopamin bei Albinoratten zeigte sich, daß die so behandelten Tiere eine höhere Extinktionsresistenz nach kontinuierlich verstärktem Lernen zeigten (Mason, 1979; Mason und Fibiger, 1979). Hingegen fand sich keine Änderung im Sidman-Vermeidungs-Verhalten. Mason schlußfolgerte, daß die Ergebnisse gegen eine wichtige Rolle des aszendierenden noradrenergen Systems in Zusammenhang mit Furcht und Angst oder Lernprozessen sprechen, jedoch eine Rolle des noradrenergen Systems bei Extinktionsprozessen belegen. Diese Befunde, die zumindest im Tierversuch die Relevanz des noradrenergen Systems bei Furcht bzw. Angst relativieren, können als Kritikpunkt an der bisher wohl umfassendsten neurophysiologischen Angsttheorie, die vor allem die Bedeutung des septo-hippokampalen Systems (SHS) betont, der Gray'schen Angsttheorie, angeführt werden. Gray (Gray 1978; Gray 1982 a; 1982 b), dessen Angsttheorie auf einer zweifaktoriellen Lerntheorie basiert, postuliert ein aktivierendes Verhaltenssystem (behavioral activation system,BAS), ein inhibierendes Verhaltenssystem (behavioral inhibition system, BIS) sowie ein unspezifisches arousal system, das exzitatorische Afferenzen sowohl vom BAS als auch BIS erhält. Das BAS initiiert Verhalten in Antwort auf konditionierte Stimuli für Belohnung oder aktives Vermeidungsverhalten. Das BIS, das als Angstsystem angesehen wird, inhibitiert Verhalten als Antwort auf Bestrafung (passives Vermeidungsverhalten) oder Nichtbelohnung, wobei dessen Aktivität durch Anxiolytika

vermindert wird. Ausgangspunkt für die Gray'sche Angsttheorie war die psychologische Analyse der Effekte der Anxiolytika. Anxiolytika, klassischerweise Benzodiazepine, wirken zentral, an hochspezifischen Rezeptorenbindungsstellen (Braestrup & Squires,1977). Aktivierung des Benzodiazepinrezeptors führt zu einer Aktivierung des GABA-Rezeptors, auf diese Art und Weise ergibt sich eine gabaerge Inhibition im ZNS, nach Gray eine Herabsetzung der Aktivität des BIS. Nach Gray spielt das septo-hippokampale System (SHS) und der Papez-Kreislauf eine zentrale Rolle bei konditionierter Angst. Für die Aufnahme von Informationen in den hippokampalen Kreislauf ist eine bestimmte Intensität vonnöten (Gate-Theorie), wobei die Informationsaufnahme durch noradrenerge und serotonerge Innervationen der hippokampalen Formation begünstigt wird (Segal, 1980). Weiter führt Gray an, daß der hippokampale Thetarhythmus ebenfalls von Reizstärke abhängig ist, des weiteren von noradrenergen und serotonergen Afferenzen zum SHS, schließlich von Anxiolytika beeinflußt wird. Läsionen von Septum und Hippokampus führen zu Disinhibitionen des motorischen Verhaltens in verschiedensten Situationen. Nach Hippokampus-Läsionen wurden in Tierversuchen Gedächtnisstörungen nachgewiesen, wobei jedoch nicht geschlußfolgert werden kann, daß der Hippokampus eine vorherrschende Rolle in Gedächtnisleistungen spielt (Dabrowska & Drzewiecka, 1975). Gray formuliert die zentrale Aufgabe des SHS im Vergleich von aktuellen mit erwarteten Stimuli. Je nach Kongruenz zwischen aktuellen und erwarteten Stimuli wird das BAS bzw. BIS aktiviert,

wobei der Weg der zentralen Beeinflussung der motorischen Aktivität relativ unklar bleibt. Im weiteren stellte sich Gray die Frage, wie das septohippokampale System in Hinblick auf Stimulation, speziell angstinduzierende, beeinflußt wird. Aufgrund von Läsionsexperimenten (Mason und Iversen, 1975) folgert Gray, daß das dorsale aszendierende noradrenerge Bündel (DANB) eng in Beziehung zu den verhaltensmäßigen Effekten von Stimuli, die mit Nichtbelohnung assoziiert sind, steht. Noradrenerger Input in das SHS qualifiziert aktuellen sensorischen Input als bedeutend, wogegen der serotonerge Input sensorischen Input als aversiv klassifiziert. Als Beleg führt Gray an, daß motorische Disinhibition nicht nach DANB-Läsionen gesehen wird (McNaughton & Mason, 1980). Gray weist darauf hin, daß Angst nicht isoliert das noradrenerge bzw. serotonerge System beeinflußt, da Stress den Turnover sowohl von Noradrenalin als auch Serotonin in den vorderen Hirnabschnitten erhöht (Stone, 1975). Als wahrscheinlichste Strukturen, auf die die Anxiolytika einwirken, führt Gray die aszendierenden noradrenergen und serotonergen Bahnen, die aszendierenden dopaminergen Bahnen zum präfrontalen Cortex und Cingulum und eventuell aszendierende cholinerge Bahnen zum septohippokampalen System an.

Stress scheint die Aktivität aller aszendierenden noradrenergen Neurone zu erhöhen (Stone, 1975). Daraus kann gefolgert werden, daß der dienzephale fight- und flight-Mechanismus (Cannon) simultan über direkten noradrenergen Input in den Hypothalamus gebahnt und über das SHS inhi-

biert wird. Somit wird das aszendierende noradrenerge System in der Gray'schen Theorie äquivalent zum zunehmenden "arousal" output des BIS. Bei prolongiertem Stress werden biphasische Veränderungen in der Funktion noradrenerger Neurone beschrieben, zuerst eine vorübergehende Erschöpfung, die von kompensierter oder sogar vermehrter funktioneller Kapazität gefolgt wird (Stone, 1975). Gray erklärt die Effekte von anxiolytischer Therapie dahingehend, daß diese die Intensität noradrenerger und serotonerger Signale, die das SHS erreichen, reduzieren, somit die Tendenz des Subjekts, die Umgebung nach Angst induzierenden Signalen abzusuchen, reduzieren. Angst führt Gray sowohl auf die Beeinflussung des SHS durch aszendierende monoamine Bahnen, die als generelle Alarmglocke wirken, sowie auf deszendierende neokortikale Einflüsse auf das SHS und den Papez-Kreislauf zurück, die vor allem aus dem präfrontalen Cortex entspringen.

Diese Theorie, die eine Synthese von verhaltensmäßigen, neurochemischen und klinischen Daten ist, ist vor allem hinsichtlich des noradrenergen Inputs in das hippokampal septale System angegriffen und teilweise widerlegt worden, vor allem aufgrund der Befunde Masons (Mason, 1981), der an Ratten experimentell belegte, daß Zerstörung des dorsalen noradrenergen Bündels zu keiner Änderung im angstkonditionierten Lernen, jedoch zu erhöhter Extinktionsresistenz bei kontinuierlich verstärktem Lernen führt. Da andererseits Ratten mit Läsion des dorsalen noradrenergen Bündels bei Lernaufgaben erhöhte Ablenkbarkeit durch irre-

levante Reize zeigten, folgerte Mason, daß das dorsale noradrenerge Bündel eine Rolle bei der selektiven Aufmerksamkeit spielt . Weiterer Kritikpunkt ist, daß Gray lediglich experimentelle Befunde an Ratten in Betracht zieht, Daten, die an Primaten erhoben wurden, ignoriert (Pribram & McGuinness, 1982). Im weiteren vernachlässigt Gray in seiner Angsttheorie Befunde, daß im Hippokampus Rezeptoren für adrenokortikale Hormone existieren, Gray somit die Rolle des Hippokampus im Hypophysen-NebennierenStress-System völlig außer acht läßt. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der Allgemeingültigkeit des Gray'schen Angstkonzeptes ergeben sich aus den Befunden, die sowohl hinsichtlich des catecholaminergen als auch hypophysär adrenalen Systems bei Belastungsreaktionen erhoben worden sind.

1.2 Befunde bei vegetativen Belastungsreaktionen hinsichtlich des catecholaminergen Systems

Untersuchungen über zentrale catecholaminerge Aktivitätsänderungen können ausschließlich aus Tierexperimenten gewonnen werden, aus diesem Grunde basieren letztlich alle zentralen Regulationspostulate auf Tierexperimenten. Hiermit ergibt sich hinsichtlich der Gültigkeit für den menschlichen Organismus das Problem der Übertragbarkeit dieser Befunde auf das menschliche Gehirn, sodaß die Tierbefunde letztendlich nur mit Einschränkungen als gültig angesehen werden können. Saavedra (1982) setzte männliche Ratten einem Immobilisationsstress von verschiedener Zeitdauer aus, anschließend wurden die Tiere dekapitiert, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin aus unterschiedlichen Hirn-

regionen radioenzymatisch bestimmt. Die höchste Gesamtcatecholaminkonzentration fand sich im Nucleus interstitialis terminalis, wobei sich der relativ höchste Dopaminanteil in den septalen Gebieten und dem Cingulum fand, Noradrenalin am höchsten in den präoptischen Nuclei vorhanden war, der Adrenalinanteil in Hinblick auf die Gesamtcatecholaminkonzentration in allen untersuchten Regionen am niedrigsten war. Nach Immobilisationsstress ergaben sich zeitlich und lokalisatorisch unterschiedliche Erhöhungen und Erniedrigungen der Noradrenalin- und Dopaminkonzentrationen, wohingegen die Adrenalinkonzentration in allen untersuchten Bezirken keine Änderung ergab. Somit wurde nachgewiesen, daß Noradrenalin in den meisten limbischen Strukturen der dominierende catecholaminerge Transmitter ist, und die Veränderungen der Dopamin- und Noradrenalinkonzentration Änderungen im Metabolismus dieser Catecholamine reflektieren. Aufgrund der zeitlichen Veränderungen wird ein früher Adaptationsmechanismus, der auf spezifische noradrenerge Neurone begrenzt ist, postuliert, wobei die schnelle Abnahme der Noradrenalinkonzentration mit vermehrter Freisetzung vereinbar ist, wie dies von anderen Autoren im Hypothalamus und Hirnstamm ebenso nachgewiesen wurde (Kyetnansky et al, 1978; Saavedra et al, 1979).

Hinsichtlich der zirkadianen Rhythmik der Plasmacatecholaminsekretion liegen unterschiedliche Befunde vor: McCarty et al. (1981) fanden, wiederum bei Ratten, daß die Noradrenalinkonzentration von 24 Uhr signifikant höher als während des Tages (8 und 16 Uhr) war, wohingegen für Adre-

nalin keine tageszeitlichen Unterschiede gefunden wurden. In einer 2. Untersuchung konnte dieser Befund nicht repliziert werden (ebenfalls McCarty, et al., 1981), nach dreiminütigem Stress durch elektrischen Fußschock ergab sich eine signifikante Noradrenalinerhöhung sowie eine hochsignifikante Adrenalinerhöhung, wobei der Anstieg des Plasmaadrenalins einen Tageszeiteffekt aufwies, dahingehend, daß der morgendliche Anstieg (8 Uhr) am höchsten war. Bei "milderem" Stress fand sich keine tageszeitliche Abhängigkeit der Adrenalinfreisetzung. Die Autoren folgerten ein unterschiedliches Reaktionsmuster der sympathiko-adrenomedulären Aktivität auf geringgradige bzw. exzessive Stressoren. Zur Klärung der Frage, aus welchen peripheren Strukturen Noradrenalin und Adrenalin bei Stress sezerniert werden, entfernte Kyetnansky (Kyetnansky et al, 1979) bei Ratten das Nebennierenmark, behandelte sie anschließend mit Guanethidin, das die peripheren sympathischen Nerven zerstört, setzte sie im weiteren einem Immobilisationsstress aus. Um das Ausmaß einer durch das Hormondefizit bedingten kompensatorischen Zunahme der Aktivität in den sympathischen Nervenendigungen abschätzen zu können, dienten adrenalektomierte Ratten, die mit Hydrocortison behandelt waren, als Kontrolle. Er konnte mittels dieses Designs nachweisen, daß Noradrenalin hauptsächlich aus den sympathischen Nervenendigungen sezerniert wird, daneben jedoch noch zu circa einem Drittel aus dem Nebennierenmark. Das gesamte Adrenalin hingegen wird ausschließlich aus dem Nebennierenmark sezerniert. Nach Nebennieren-

entfernung war ein Noradrenalinanstieg, der wohl kompensatorisch durch vermehrte Freisetzung aus den sympathischen Nervenendigungen bedingt ist, zu verzeichnen. Dieser Anstieg war durch Hydrocortison reversibel, ist somit mit einem adrenalen Hormondefizit in Zusammenhang zu sehen. Dieser Befund wird bestätigt von McCarty und Kopin (1979), die bei Ratten nach Nebennierenmarkentfernung eine Abnahme von Noradrenalin fanden, nach Fußschockstress lediglich ein Noradrenalinanstieg, jedoch keinen Adrenalinanstieg fanden. Neben diesen tierexperimentellen Befunden, die die Frage nach Ursprung und Veränderungen peripherer Catecholamine bei Stress erhellten, liegen bei Stressuntersuchungen am Menschen zwar viele Befunde hinsichtlich der Catecholaminexkretion (zusammenfassend Frankenhäuser, 1980), jedoch bisher sehr wenige Befunde hinsichtlich der Catecholaminsekretion auf Stress vor. In früheren Untersuchungen wurde die Aktivität der Dopaminbetahydroxylase als Index der Aktivität des catecholaminergen Systems gemessen (Freedman, et al. 1973), wobei beim cold pressor Test eine Dopaminbetahydroxylaseerhöhung bei einem Teil der untersuchten Probanden gefunden wurde. Stone et al. (1974) wies aufgrund völlig unterschiedlicher Reaktionsverläufe bei verschiedenen Versuchspersonen auf die Problematik dieses Parameters hin, der nicht als valider Stressindikator angesehen werden kann. Sweeney et al, (1978) untersuchte Veränderungen von 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) im Urin in Zusammenhang mit vermehrter Aktivität bei depressiven Versuchspersonen, fanden keine signifikante Korrelation zwischen

MHPG-Ausscheidung im Urin und körperlicher Aktivität, jedoch eine hochsignifikante Korrelation zwischen Änderungen im Angstzustand (gemessen mit state anxiety inventory) der Probanden und MHPG-Änderungen. Da MHPG als Hauptmetabolit von Noradrenalin angesehen werden kann, postulierte Sweeney einen Zusammenhang zwischen vermehrtem Noradrenalin-Turnover und Zunahme von subjektiv skalierter Angst.

Die Katecholaminausscheidung im Urin wurde am intensivsten von der Gruppe um Frankenhäuser untersucht. Frankenhäuser (1980) fand, daß in Situationen, in denen die Probanden das Gefühl der Kontrolle über die Art und das Ausmaß der geforderten Aufgabe hatten, eine Zunahme der sympathicoadrenalen Aktivität, gemessen durch Noradrenalin- und Adrenalin-Ausscheidung im Urin, hingegen eine Abnahme der Hypophysen-Nebennieren-Aktivität, gemessen durch Cortisolausscheidung, zu verzeichnen war. In einer früheren Untersuchung (Frankenhäuser & Johansson, 1976) zeigte sich, daß die Adrenalinausscheidung umso geringer war, je höher das Kontrollausmaß über die Situation war, hingegen die Noradrenalinausscheidung vom Kontrollausmaß wenig beeinflußt erschien. Ebenso belegt die Untersuchung von Lundberg & Frankenhäuser (1978) einen negativen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Kontrollmöglichkeit über eine Situation und Höhe der Cortisolausscheidung. Die Autoren folgerten daraus, daß höhere Catecholaminexkretion den Aufforderungscharakter einer Situation, erniedrigte Cortisolsekretion das Gefühl Kontrolle über die Situation zu haben, reflektieren. Im weiteren ist zu erwähnen, daß mit Zunahme des Konfliktaus-

maßes, das eine Situation beinhaltete, die Adrenalinsekretion über eine längere Zeitdauer hinweg erhöht blieb, die Noradrenalinexkretion wiederum nicht systematisch beeinflußt wurde, bei konfliktträchtigen Situationen jedoch ebenso eine durchweg höhere Herzfrequenz gefunden wurde, sich kein eindeutiger Zusammenhang mit Persönlichkeitsvariablen ergab (Frankenhäuser, 1978). So bestechend diese Ergebnisse scheinen, muß doch angemerkt werden, daß die im Urin gewonnenen Meßwerte das Ergebnis abgelaufener, metabolischer Stoffwechselvorgänge sind, die keine exakte zeitliche Zuordnung erlauben, kurzfristige, stimulationsspezifische Reaktionen verwischen, Transfereffekte mit beinhalten. Am schwerwiegendsten ist wohl, daß Adrenalin- und Noradrenalinexkretion im Urin nicht suffizient den Catecholaminstoffwechsel widerspiegeln, da nur ein geringer und darüber hinaus variabler Anteil der sezernierten Catecholamine als freies Adrenalin bzw. Noradrenalin ausgeschieden werden.

Erst nachdem es in den letzten Jahren möglich war, Noradrenalin und Adrenalin direkt zu bestimmen, somit eine Fehlerquelle, die mit der Bestimmung lediglich der Metabolite verbunden ist, eliminiert werden konnte, sind präzisere Aussagen hinsichtlich der Reagibilität des catecholaminergen Systems bei vegetativen Belastungssituationen möglich.

Dimsdale und Moss (1979) untersuchten die Veränderungen der Catecholamine nach körperlicher Belastung sowie nach psychischem Stress. Sie fanden, daß sich Noradrenalin bei phy-

sikalischer Betätigung um das Dreifache des Ausgangswertes erhöhte, bei psychischem Stress eine Erhöhung um 50 % zeigte, wohingegen Adrenalin ein entgegengesetztes Reaktionsmuster aufwies, circa 50 %igen Anstieg bei physischer Betätigung, Verdoppelung der Adrenalinsekretion bei emotionalem Stress. Somit konnte ein Beleg für eine Dissoziation zwischen Adrenalinsekretion durch das Nebennierenmark und Noradrenalinsekretion durch die sympathischen Nervenendigungen, abhängig von physischer oder psychischer Belastung gefunden werden. Watson (Watson et al, 1980) unterzog 5 normotensive und 6 hypertensive Probanden einer Ergometerbelastung. Er fand sowohl einen hochsignifikanten Herzfrequenz- als auch Noradrenalinanstieg nach 4minütiger Ergometerbelastung. Im weiteren registrierte er eine signifikante Noradrenalinzunahme im Verlauf der Ergometerbelastung, mit einem Maximum des Noradrenalinanstiegs nach Beendigung der Ergometerbelastung (Medianzeit 108 sek.). Während der Blutdruck nach 6 Minuten unter den Prästimuluslevel sank, blieb die Herzfrequenzerhöhung bis 10 Minuten nach Ende der Ergometerbelastung bestehen. Engel et al, (1980) fanden bei gesunden Probanden eine signifikante Adrenalinerhöhung in der Kopfrechensituation, hingegen keine signifikante Noradrenalinerhöhung. In einer weiteren Studie konnte bei der Rechensituation ein hochsignifikanter Adrenalinanstieg sowie ein geringerer, jedoch signifikanter Noradrenalinanstieg nachgewiesen werden. Der Noradrenalin-Adrenalin-Quotient nahm in Situationen, die ein bestimmtes Angstausmaß beeinhalteten (z.B. Venenpunktion, Rechnen), ab. In

einer Studie mit 33 gesunden Probanden (Ackenheil et al, 1979) ergaben sich signifikante Erhöhungen der Noradrenalinsekretion, vor allem in der Kopfrechensituation, jedoch auch beim Lärm und bei der cold pressor-Belastung.

1.3 Befunde bei vegetativen Belastungsreaktionen hinsichtlich des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems

Neben den Reaktionen des catecholaminergen Systems auf Stress-Situationen wird vor allem dem Hypophysen-Nebennierensystem eine entscheidende Rolle bei der Stressreaktion zugeschrieben. Wie Laborit (1976) ausführte, führt eine Sekretion des Corticotropin releasing Factors (CRF) im Hypothalamus zu einer ACTH-Ausschüttung in der Hypophyse. Die ACTH-Ausschüttung wiederum führt zu einer Erhöhung der Glucocorticoide. Erhöhung der Glucocorticoide führt ebenso wie ACTH-Ausschüttung mittels eines feedback-Mechanismus zu einer Verminderung der CRF-Sekretion. Eine Alarmreaktion führt zu einer erhöhten Noradrenalin- und Adrenalinsekretion sowohl aus peripheren Nervenendigungen als auch aus dem Nebennierenmark, im weiteren über Aktivierung des retikulären aktivierenden Systems zu einer Aktivierung des Hypothalamus, schließlich zu einer ACTH-Ausschüttung und sekundärer Glucocorticoidfreisetzung. Die im Rahmen der Alarmreaktion erhöhte lokomotorische Aktivität wiederum führt zu einer ACTH-Hemmung und damit erneuten Homöostase-Regulation. Diese von Laborit postulierte Triggerfunktion der Catecholamine in Hinblick auf die Cortisolsekretion konnte von Few et al, (1978) nicht bestätigt werden. Er infundierte 9 gesunden Versuchspersonen Noradrenalin, fand

eine Erhöhung des Plasmacortisols erst 30–75 min. nach Infusionsende, folgerte daraus, daß die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysennebennierenachse erst nach Normalisierung der Noradrenalinspiegel eintritt. Er postulierte aufgrund des Zeitverlaufs der Catecholamin- bzw. Cortisolsekretion, daß Noradrenalin kein Trigger der erhöhten Cortisolsekretion während körperlicher Belastung sei. Von der Cortisolsekretion ist bekannt, daß sie einer zirkadianen Rhythmik unterliegt, beim Menschen am frühen Morgen ein Maximum erreicht, gegen Abend zunehmend abfällt. (Atcheson und Tyler, 1975). Torellas et al., 1981 fanden bei Ratten ein Maximum der Corticosterone in den Nachmittagsstunden. Nach Immobilisationsstress um 10 bzw. 17 Uhr ergab sich zu beiden Zeiten eine signifikante Corticosteronzunahme. Nach Immobilisationsstress fand sich eine signifikante Adrenalinabnahme im Cortex am Morgen, nachmittags hingegen keine stressinduzierte Änderung. Die Noradrenalinkonzentration im Cortex nahm nach Stress zu beiden Zeitpunkten signifikant ab. Die unterschiedlichen Cortisolsekretionsantworten erklärten die Autoren dadurch, daß die Sekretion vom psychophysiologischen Zustand des Organismus abhängig sei, auf den Belastungssituationen auftreffen würden, des weiteren von Qualität, Intensität und Zeitdauer der Belastung. Curtis et al, (1978) konnte bei 6 Patienten mit Phobien nachweisen, daß subjektiv skalierte Angst- und Stressbelastung zu einer wesentlich geringeren Cortisoländerung als erwartet führte. Er konnte erneut die geringfügigen und variablen Assoziationen zwischen hormonellen und psychologischen

Messungen bestätigen. Zu unterschiedlichen Tageszeiten ergaben sich unterschiedliche Cortisolsekretionserhöhungen auf flooding, wobei während der Adaptationssitzung in etwa gleich erhöhte Cortisolsekretion gemessen wurde als während des floodings. Daraus folgerte Curtis, daß unterschiedliche Mechanismen der Cortisolsekretion zugrunde liegen könnten, nämlich Neuartigkeit, die die Plasmacortisolerhöhung zu jeder zirkadianen Phase induziert und flooding, das zu einer Cortisolsekretionszunahme nur am zirkadianen Gipfel führt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Parameter, die bisher bei Stressuntersuchungen hinsichtlich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse zugänglich sind, wesentlich inkonstantere und geringere Reaktionen auf Stress-Belastung zeigten als das catecholaminerge System mit den vorwiegend peripher gemessenen Adrenalin- und Noradrenalinspiegeln im Plasma.

1.4 Medikamentöse Beeinflussung biochemischer Parameter.

1.4.1 Veränderungen im catecholaminergen sowie Hypophysen-Nebennierensystem durch Benzodiazepine.

Neben der Untersuchung der Stressreaktionen einzelner Subsysteme bietet sich an, medikamentös induzierte Änderungen vegetativer Belastungsmuster zu evaluieren. Hierbei sind 2 Substanzengruppen vor allem von Interesse, da sie die erlebnismäßigen, physiologischen und/oder biochemischen Effekte emotionaler Belastungen zu reduzieren vermögen, zum einen die Gruppe der Tranquilizer, zum anderen die Gruppe der Betarezeptorenblocker. Im weiteren werden nur die bis-

her erhobenen experimentellen Befunde referiert werden, hinsichtlich des Wirkmechanismus dieser beiden Substanzgruppen ist auf die bereits vorliegende Arbeit zu verweisen.

1974 wiesen Lahti und Barshun nach, daß durch Tranquilizer die durch Stress induzierte Cortisolerhöhung im Serum reduziert werden kann. LeFur et al. (1979) setzte Ratten Schwimmstress aus. Es ergab sich eine signifikante Corticosteroiderhöhung nach Schwimmstress, die 30 Minuten über das Versuchsende hin anhielt. Benzodiazepine verursachten eine dosisabhängige Inhibition der stressinduzierten Plasmacorticosteroidlevel. Im Gegensatz dazu wurde eine leichte Corticosteroiderhöhung durch Propranolol induziert. Er vermutete einen hypothalamisch-hypophysären Mechanismus, da der Benzodiazepineffekt nach Hypophysektomie nicht mehr nachweisbar war. Fekete et al, (1981), die Ratten entweder einem elektrischen Fußschock oder einem Schwimmstress aussetzten, fanden eine stressinduzierte Corticosteron- und Prolaktinerhöhung, die sowohl von Benzodiazepinen als auch Chlorpropanol nicht beeinflußt wurde. Hingegen fanden sie eine diazepambedingte Inhibition der stressbedingten Zunahme des Dopaminmetabolismus in frontopolaren und entorhinalen Hirnarealen, ebenso wie eine entorhinale tranquilizerbedingte Inhibition zentraler noradrenerger Aktivität. Er folgerte im Gegensatz zu LeFur et al. (1979) in Übereinstimmung mit Barlow et al. (1979), daß die tuberoinfundibuläre Aktivität durch Tranquilizer und Betablocker nicht beeinflußt werden würde.

Obwohl Benzodiazepinderivate die am häufigsten verwendeten Anxiolytika sind, gibt es bisher praktisch keine experimentelle Untersuchung, die tranquilizerbedingte Veränderungen biochemischer Parameter unter Stressbelastung untersucht. Lediglich Watson et al, (1980), untersuchte bei 6 Herzkatheterpatienten unter Prämedikation von 10 mg Valium die Auswirkungen von Ergeometerbelastung auf das catecholaminerge System. Er fand eine geringere Noradrenalinerhöhung bei den mit Diazepam sedierten Patienten am Ende der Ergometerbelastung sowie einen wesentlich schnelleren Abfall nach Beendigung der physischen Belastung, wobei diese Veränderung in der Noradrenalinsekretion ebenso durch einen unspezifischen Aktivierungseffekt erklärt werden könnte.

1.4.2 Veränderungen im catecholaminergen sowie Hypophysen-Nebennierensystem durch Betablocker.

Bonn und Turner wiesen bereits 1971 einen peripheren Wirkmechanismus von Propranolol nach, konnten zentrale Effekte nur bei Applikationen von hohen Dosen zeigen. Lader (1974) postulierte im Gegensatz zum zentralen Wirkmechanismus der Anxiolytika, die zu einem erniedrigten "arousal" vor allem durch Inhibition der noradrenergen Neurone der aszendierenden aktivierenden Systeme führen, daß Betablocker als periphere Anxiolytika das Betaadrenozeptorensystem blockieren. Turner et al, (1965) wiesen nach, daß Betablocker bei Angstpatienten zu einem stärkeren Herzfrequenzabfall als bei gesunden Probanden führten. Irving et al, (1974) untersuchte die Auswirkungen von Betablockerapplikation auf die Catecholamine nach Ergometerbelastung. Er fand keinen Ein-

fluß der Betarezeptorenblockade auf den Noradrenalinruhewert, wohingegen die Adrenalinwerte bei den Betablockergruppen grenzwertig, jedoch nicht signifikant höher lagen. Nach Ergometerbelastung bestand bei den Betablockergruppen ein signifikant höherer Plasmaadrenalinspiegel, sowie deutlich höhere Noradrenalinspiegel, die jedoch nicht statistisch signifikantes Niveau erreichten. Zu erwähnen ist noch, daß die Probanden unter Betarezeptorenblockade die Ergometerbelastung als anstrengender als ohne Medikament empfanden. Er folgerte, daß Betarezeptorenblockade zu einer verstärkten kompensatorischen Antwort in dem Sinne führt, daß das Ausmaß der adrenergen Antwort und damit die Stimulationen des nicht geblockten -Rezeptors verstärkt ist. Bonelli et al. (1979) fand bei Kopfrechenbelastung keine Beeinflussung des Adrenalinplasmaspiegels durch Propranolol. Maling et al, (1979) fanden keine Änderung der Plasmanoradrenalinbasiswerte durch Propranolol im Vergleich zu Placebo, jedoch ausgeprägte Reduktion von Herzfrequenz und Blutdruck. Kindermann et al, (1981) wiesen nach, daß bei gesunden Studenten unter Ergometerbelastung akute Beta-1-Sympathicolyse zu einer Erhöhung der Adrenalinruhe- und Belastungsspiegel führten, jedoch bei Maximalbelastung kein Effekt nachweisbar war. Noradrenalin, Cortisol und Wachstumshormon waren ebenso wie Insulin durch Beta-1-Sympathicolyse nicht beeinflußt. Bei verlängerter Belastung jedoch war eine Adrenalinzunahme um 100 %, eine Noradrenalinzunahme um 50 %, von Cortisol um 90 % sowie von Wachstumshormon um 60 % durch Metoprolol zu verzeichnen. Trap-Jensen et al,

(1982) schließlich stellten fest, daß unter Pindolol und Placebo die Adrenalinkonzentration unverändert während psychischer Stressbelastung war. Die Noradrenalinkonzentration stieg unter psychischer Belastung bei Placebo um 85 %, blieb bei Pindolol unverändert. Sie schlußfolgerten, daß durch die pindololinhärente intrinsische sympathicomimetische Aktivität die normalerweise auftretende Plasmanoradrenalinerhöhung bei psychischem Stress verhindert werden würde.

1.5 Fragestellung der Untersuchung

Ergänzend zu den in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Fragestellungen (Seite 22-24) sollten hinsichtlich der biochemischen Parameter folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Welche unterschiedlichen Reaktionsverläufe der untersuchten biochemischen Parameter (Noradrenalin, Adrenalin sowie Cortisol) werden durch die unterschiedlichen Stimulationsbedingungen induziert. Ebenso sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine Kovariation zwischen physiologischen und biochemischen Parametern, speziell zwischen Herzfrequenz und Noradrenalinspiegel zu verzeichnen ist, oder ob sich auch im Vergleich von biochemischer, physiologischer und subjektiv verbaler Reaktionsebene die von mehreren Untersuchern gezeigten geringen Kovariationen (Birbaumer, 1977) aufweisen lassen.

2. Welche Veränderungen der biochemischen Parameter ergeben sich aus der Medikamentenapplikation. Insbesondere ist eine unterschiedliche Auswirkung von Tranquilizern bzw.

Betablockern auf Noradrenalin und Adrenalin von Interesse, des weiteren, ob die Kombination der beiden Substanzen die von anderen Untersuchern gefundenen durch Betablocker induzierten Catecholaminerhöhungen kompensieren kann. Im weiteren ist von Interesse, ob die Medikamentenwirkungen auf biochemischer Ebene ähnlich oder gegenläufig zu denen auf physiologischer Ebene zu verzeichnenden sind.

3. Wie lassen sich die sowohl auf biochemischer, physiologischer als auch subjektiv verbaler Ebene erhobenen Befunde in Zusammenhang mit den aufgeführten Angstkonzepten bringen. Insbesonders ist von Interesse, wie sich die medikamenteninduzierten Änderungen in das von Gray entwickelte Angstkonzept integrieren lassen, bzw. mit diesem nicht vereinbar sind.

2. Methodik

Hinsichtlich der Versuchspersonencharakteristik, Gerätekonfiguration, Gruppenaufteilung, Medikamentenbedingungen sowie Situationsbedingungen sei auf die methodischen Erörterungen in der vorliegenden Arbeit Seite 25-36 verwiesen.

Ergänzend zur Venenpunktion ist anzuführen, daß in früheren Untersuchungen (Albus, 1977) gezeigt werden konnte, daß das Legen eines Verweilkatheters keinen Einfluß auf die Erhebung der physiologischen Parameter zeigt, im weiteren die durch die Venenpunktion hervorgerufene Catecholaminerhöhung nach spätestens 4 Minuten von einer Rückkehr zum Ruhewert gefolgt ist. (Müller, 1979)

2.1 Blutprobengewinnung und -aufbereitung

Zum Legen einer Medicut-Verweilkanüle in die Cubitalvene waren 3 Minuten Zeit vorgesehen. Nach der Injektion wurde der Arm des Probanden abgedeckt, damit dieser während des Versuchs durch die Blutentnahmen nicht irritiert wurde. Die Kanüle selbst wurde mit einem 2 Meter langen Perfusorinfusionsschlauch verbunden, der in den an die Kabine angrenzenden Meßraum führte, dort an einen Dreiwegehahn angeschlossen. Über diesen erfolgten die Blutentnahmen mit in Eiswürfelbad vorgekühlten Monovetten. Während der Intervalle zwischen den Blutentnahmen wurde mittels eines Perfusors heparinisierte Kochsalzlösung (4,5 Heparin/ml NaCl-Lösung) injiziert. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils exakt 2 Minuten nach Stressorbeginn und während der Ruhepausen. Insgesamt wurden zwölfmalig Blutentnahmen zur Bestimmung

der Catecholamine abgenommen, die Cortisolbestimmung erfolgte lediglich während der Anfangsruhe, Ruhe nach Rechnen sowie Schlußruhe. Die genauen Abnahmezeitpunkte sind in der folgenden Abbildung ersichtlich.

Sit. Nr.	Situation	Blutentnahmen in min. nach Situationsbeginn	Noradrenalin Adrenalin	Cortisol
1	Anfangs-ruhe	6 '	x	x
2	Zählen	2 '	x	
3	Ruhe nach Zählen	4 '	x	
4	Lärm	2 '	x	
5	Ruhe nach Lärm	4 '	x	
6	Rechnen	2 '	x	
7/8	Ruhe nach Rechnen	3 /6 '	xx	x
9	Ergometer	2 '	x	
10 11 12	Ruhe nach Ergometer	5 /10 /15 '	xxx	xx

Abb. 1: Blutentnahmezeitpunkte während der einzelnen Situationen zur Bestimmung von Noradrenalin, Adrenalin und Cortisol.

Um eine zu schnelle Metabolisierung von Noradrenalin und Adrenalin zu verhindern, wurden in die jeweiligen Monovetten je 100 ul reduziertes Gluthation pipettiert, die gewonnenen Blutproben sofort in ein Eisbad gegeben (Lake et al, 1976). Sofort nach Versuchsende wurden sämtliche Röhrchen 10 Minuten bei 4°C mit circa 3000 UPM zentrifugiert und

anschließend dekantiert. Die so gewonnenen Plasmamengen wurden in vorgekühlte Eppendorfgefäße pipettiert und bei -70° C bis zur endgültigen radioenzymatischen Analyse tiefgefroren. Die Cortisolproben wurden unmittelbar im Anschluß an die letzte Blutentnahme 10 Minuten bei 2000 Umdrehungen zentrifugiert, das Serum dekantiert und bei -20° C eingefroren.

2.2 Biochemische Variablen

2.2.1 Erläuterungen hinsichtlich der Catecholamine

Die Biosynthese der Catecholamine nimmt ihren Ausgang von der Aminosäure Tyrosin, die zu DOPA hydroxyliert wird, anschließend erfolgt die Dekarboxylierung zu Dopamin, schließlich die Hydroxylierung durch die Dopaminbetahydroxylase zu Noradrenalin. Das Enzym Phenyläthanolamin-N-methyl-trans-ferase methyliert abschließend Noradrenalin zu Adrenalin. Während sich Adrenalin peripher fast ausschließlich in den Chromafinzellen des Nebennierenmarkes nachweisen läßt, findet sich Noradrenalin vor allem in den sympathischen Nervenendigungen. Von hier werden Noradrenalin und Dopaminbetahydroxylase in den extrazellulären Raum freigesetzt. Der enzymatische Abbau erfolgt intraneuronal hauptsächlich durch das Enzym Monoaminoxydase, extraneuronal durch das Enzym Catechol-O-methyl-transferase. Die dabei entstehenden Produkte Vanillinmandelsäure und 3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl-glycol werden an Sulfate oder Glucuronsäure konjugiert und über den Urin eliminiert, geringe Mengen werden auch als freies Amin ausgeschieden. Der größere Teil des Noradrenalin wird physiologisch durch

Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt in den präsynaptischen Teil des Neurons inaktiviert. Schon seit langem ist bekannt, daß die Catecholaminsekretion unter Stress verändert ist, andererseits wird diese periphere Sekretion durch neuronale Transmittersysteme, die vor allem im Hypothalamus lokalisiert sind, gesteuert, sodaß diese Sekretionsänderungen als periphere Indikatoren für die Aktivität neuronaler Systeme im Cortex herangezogen werden können. Die Messung der Catecholamine bietet sich bei kurzfristigen Belastungssituationen an, da diese auf Umgebungsveränderungen sehr schnell reagieren, die Sekretionen der Transmitter im Blut andererseits wieder sehr schnellen Veränderungen unterliegt, die Halbwertzeit der Catecholamine etwas weniger als 2 Minuten ist. (Lake et al, 1976). Aus diesem Grunde war man bis vor einigen Jahren gezwungen, die wesentlich langsamer sich verändernden Abbauprodukte der Catecholamine zu bestimmen, erst in letzter Zeit gelang es mittels Verfeinerung der Meßmethoden die Catecholamine direkt der Bestimmung zuzuführen.

2.2.2 Bestimmungsmethode der Catecholamine

Die quantitative Bestimmung der Catecholamine erfolgte simultan mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit anschließender elektrochemischer Detektion (Hjemdahl et al, 1979). Das Prinzip der Methode besteht darin, daß nach Absorption der Catecholamine an Alumina, diese von den üblichen Bestandteilen des Blutes durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie getrennt und dann mit Hilfe des elektrochemischen Detektors - die Catecholamine werden im elektri-

schen Feld oxydiert und geben hierdurch ein elektrisches Signal - gemessen werden. Mit geeigneten Instrumenten können bis zu 1 pg Catecholamine gemessen werden.

2.2.3 Cortisol

Cortisol ist eines der bisher am häufigsten untersuchten Stresshormone. Es wird in der Nebennierenrinde gebildet, adrenocorticotropes Hormon (ACTH) aus der Hypophyse, welches wiederum durch die CRF-Freisetzung der Steuerung des Hypothalamus unterliegt, steuert die Cortisolsekretion. In diesem Zusammenhang ist wiederum zu erwähnen, daß die Steuerung der CRF-Freisetzung des Hypothalamus zumindest teilweise wiederum über catecholaminerge Neurone erfolgt.

2.2.4 Bestimmungsmethodik

Die Cortisolbestimmung erfolgte radioimmunologisch (Testkombination J 125 Cortisol Premix Radioimmuno-assay, hergestellt von Diagnostic Products Corporation USA). Prinzipiell wird bei dieser Methode J 125 Cortisol bei seiner Bindung an ein Cortisolantiserum kompetitiv durch das in der Testprobe vorhandene Cortisol gehemmt. Eine Präzipitationslösung, bestehend aus PEG (Polyethylinglycol) und einem zweiten Antiserum, trennt gebundenes von nicht gebundenem Cortisol. Das erhaltene Präzipitat wird im Gammazähler mittels einer Eichkurve ausgewertet und somit der entsprechende Cortisolwert ermittelt.

2.3 Auswertung

2.3.1 Datenmaterial

Nach der Bestimmung der Catecholamine sowie von Cortisol

wurden ermittelte Werte, die aufgrund technischer Fehler bei der Blutentnahme oder -bestimmung dem Gütestandard nicht genügten, als missing data registriert. Bestand zwischen den 2- bzw. 3-fach-Bestimmungen für die Catecholamine eine Differenz von mehr als 10 % wurde der jeweilige Mittelwert verwendet. Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Versuchspersonen pro Medikamentengruppe, deren Catecholamin- bzw. Cortisolwerte in die weitere Auswertung einbezogen wurden. Die relativ hohe Ausfallsquote für Adrenalin erklärt dadurch, daß die fehlenden Werte meist unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

Gruppe	Geschl.	NA	A	Cortisol
Pindolol	m	6	4	6
	w	5	4	6
Cloxazolam	m	6	4	6
	w	6	5	6
Placebo	m	6	5	6
	w	6	4	6
Kombin.	m	6	5	6
	w	6	5	6
	Ges.N	47	36	48

Tab. 1: Anzahl der Catecholamin- bzw. Cortisolwerte pro Medikamentengruppe

Im weiteren wurden Mittelwerte und Standardabweichungen von Noradrenalin und Adrenalin über alle Versuchspersonen sowie über die einzelne Medikamentengruppe hinweg für die einzelnen Situationen gebildet, ebenso für Cortisol für die entsprechenden 3 Situationen.

2.3.2 Statistische Analyse der stressorinduzierten und medikamenteninduzierten Änderungen der biochemischen Parameter.

Ähnlich den physiologischen Parametern wurde für die Erfassung unterschiedlicher Reaktionsverläufe bei den einzelnen Gruppen (Placebo, Pindolol, Cloxazolam sowie Kombination von Pindolol und Cloxazolam) zunächst eine Varianzanalyse bei Meßwiederholung nach einem 4 (Medikamentenbedingungen) x 12 (Situationen), Design für die Catecholamine (Noradrenalin und Adrenalin) gerechnet. Für Cortisol wurde ein 2 (Geschlecht) x 4 (Medikamentenbedingungen) x 4 (Situationen) Design gerechnet, da in einer früheren Untersuchung geschlechtsspezifische Unterschiede in der Cortisolsekretion gefunden wurden (Müller, 1979).
Wiederum sollte bei dem vorliegenden Versuchsdesign eine multivariate Varianzanalyse zur Anwendung kommen, aufgrund der zur Verfügung stehenden geringen Probandenzahl konnte jedoch lediglich eine univariate Varianzanalyse berechnet werden. Da eine derartige univariate Varianzanalyse alle Effekte, die Meßwiederholungen einschließen, überbewertet und somit Haupteffekte zu Lasten der Situation überschätzt, erfolgte die anschließende Prüfung auf unterschiedliche Verlaufswerte für die einzelnen Gruppen bei den entsprechenden Situationen sowie die Prüfung auf unterschiedliche Verlaufs- und Reaktionswerte zwischen den Gruppen mittels t-Test für unabhängige bzw. abhängige Stichproben, bzw. - falls die Standardabweichungen bei den Populationen zu unterschiedlich waren - mittels U-Test nach Mann-Whitney.

Weitere t-Test-Berechnungen dienten der Klärung der Frage, ob Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Reaktion auf die einzelnen Belastungssituationen sowie hinsichtlich der

Medikamentenwirkungen bestehen.

2.3.3 Statistische Analyse der Erfassung von Wechselwirkungen innerhalb der biochemischen Parameter sowie deren Kovariation mit physiologischen Variablen.

Zur Erfassung von Wechselwirkungen innerhalb der biochemischen Parameter sowie deren Kovariation mit den physiologischen Variablen wurden zwei Interkorrelationsmatritzen berechnet, nämlich eine Querschnittsanalyse zur Ermittlung interindividueller sowie eine Längsschnittanalyse zur Erfassung der intraindividuellen Zusammenhänge. Von besonderm Interesse war in dieser Hinsicht, Zusammenhänge zwischen physiologischen und biochemischen Parametern in der Placebogruppe zu erfassen, da in den anderen Gruppen eventuell bestehende Beziehungen zwischen den einzelnen Parametern durch Medikamenteneffekte verwischt sein könnten.

3. Ergebnisse

3.1 Noradrenalin

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse mit einem 4 (Medikamentenbedingungen) x 12 (Situationen) Design für die Variable Noradrenalin.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	274249.13	3	91416.37	1.10	
F	3574246.76	43	83122.01		
P	112213.79	11	10201.25	7.24	0.01
BP	63454.37	33	1922.85	1.46	0.05
F	666688.61	473	1409.48		

Tab. 2: Zusammenfassung der Varianzanalyse: Noradrenalin

Varianzanalytisch ergibt sich für Noradrenalin ein hochsignifikanter Situationseffekt sowie eine auf dem 5 %-Niveau signifikante Wechselwirkung Medikamentenbedingung x Situation.

Tabelle 3 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen in den Verlaufs- und Reaktionswerten für die einzelnen Situationen für die Variable Noradrenalin (und Adrenalin).

SITUATIONEN	GRUPPE B = PINDOLOL		GRUPPE T = CLOXAZOLAM		GRUPPE P = PLACEBO		GRUPPE K = PINDOLOL + CLOXAZOLAM	
	n = 11 NA	n = 8 A	n = 12 NA	n = 9 A	n = 12 NA	n = 9 A	n = 12 NA	n = 10 A
1. RUHE	M = 195.9 SD = 47.7	M = 59.8 SD = 25.9	M = 245.6 SD = 113.4	M = 40.6 SD = 23.1	M = 216.6 SD = 96.7	M = 42.3 SD = 33.6	M = 265.9 SD = 78.8	M = 50.7 SD = 48.3
2. ZÄHLEN	213.6 60.2	58.1 16.9	255.5 140.9	48.4 23.3	229.1 82.4	47.0 34.3	267.6 55.9	71.1 52.9
3. RUHE	216.4 43.3	51.3 19.8	230.7 92.5	45.7 27.2	225.7 94.2	42.2 21.9	271.1 65.4	59.5 43.1
4. LÄRM	222.7 55.8	49.6 21.8	270.7 118.9	47.7 24.7	239.5 97.1	40.2 25.1	285.3 60.4	56.3 37.9
5. RUHE	223.8 62.6	55.2 20.8	259.4 134.1	52.6 27.8	252.1 92.9	41.7 24.5	281.6 61.5	60.2 45.5
6. RECHNEN	227.5 78.6	82.8 23.8	236.1 111.3	66.7 37.6	243.3 83.2	67.9 56.0	287.7 64.5	63.5 45.6
7. RUHE	242.9 128.1	77.1 42.8	244.9 110.9	51.5 38.4	246.3 87.5	46.2 35.1	280.1 70.2	60.6 47.3
8. RUHE	216.8 60.9	55.1 23.6	273 137.0	41.4 38.1	246.0 88.4	52.4 41.6	280.6 72.5	56.0 54.9
9. ERGO-METER	255.1 76.9	60.3 31.3	236.6 104.8	45.4 17.1	232.1 65.9	36.8 25.6	303.6 98.9	43.9 33.8
10. RUHE	275.3 100.9	52.7 12.3	269.8 106.9	45.9 22.5	276.7 102.3	37.9 29.3	329.9 105.7	48.9 30.3
11. RUHE	275.6 94.2	62.8 29.6	260.6 107.0	51.1 23.6	262.8 94.6	48.6 34.3	290.6 85.5	43.7 32.2
12. RUHE	248.2 77.9	48.5 24.9	245.2 102.4	37.6 19.4	239.4 92.0	41.8 31.4	278.3 63.7	56.5 32.5

Tab. 3.: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen für die Variablen Noradrenalin und Adrenalin.

Die als post-hoc-Analyse zur genaueren Spezifizierung der varianzanalytisch nachgewiesenen Effekte durchgeführten t-Tests zeigten folgendes Ergebnis: Bei den Situationen Zählen, Lärm und Ergometer ergab sich eine Noradrenalinsekretionserhöhung, die beim Lärm ($p < 0.005$) sowie beim Ergometer ($p < 0.007$) für die Gesamtgruppe signifikant war. Zu erwähnen ist, daß die Reaktion, d.h. Noradrenalinsekretion bei der Ergometerbelastung erst verzögert im nachfolgenden Ruhewert in Erscheinung trat, aus diesem Grunde wurde der t-Test-Vergleich für die Situation Ergometer/Ruhe nach Ergometer berechnet.

Die Cloxazolamgruppen zeigten einen signifikant höheren Anfangsruhewert von Noradrenalin als die Non-Cloxazolam-Gruppen ($p < 0.05$). Hinsichtlich des Noradrenalin-Ruhewertverlaufs ergab sich, daß dieser während des Versuchsablaufs bei den Non-Cloxazolam-Gruppen einen Anstieg im Gegensatz zu den Cloxazolam-Gruppen ($p < 0.01$) aufweist. Bei der Ergometerbelastung reagieren die ß-Blocker-Gruppen mit einem im Vergleich zu den Non-Pindolol-Gruppen schneller einsetzenden Noradrenalinanstieg ($p < 0.001$). Die Cloxazolam-Gruppen zeigten hinsichtlich der Noradrenalinsekretion nach jeder Belastungssituation eine relativ rasche Rückkehr - teilweise unter den Prästimuluslevel - sowie eine deutlich verzögerte Adrenalin-Sekretion auf die Kopfrechenbelastung. Betrachtet man die einzelnen Gruppen, zeigt sich, daß die Pindololgruppe bei den Situationen Zählen, Lärm und Rechnen sowie in den daran anschließenden Ruhephasen signifikant niedrigere Noradrenalinwerte als die übrigen 3 Gruppen

aufweist ($p < 0.05$), hingegen die deutlichste Noadrenalinsekretionserhöhung bei der Ergometersituation und Rechenbelastung im Vergleich zu den anderen Gruppen.
Bedingt durch den höchsten Ausgangswert, zeigt die Kombinationsgruppe über den gesamten Versuch hinweg das höchste Noradrenalinniveau.

3.2 Adrenalin

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Adrenalin mit einem vierstufigen Gruppenfaktor sowie einem zwölfstufigen Meßwiederholungsfaktor.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
B	13469.51	3	4489.83		
F	296669.96	32	9270.93		
P	18621.44	11	1692.85	4.19	0.01
BP	11612.48	33	351.89		
F	142203.22	352	403.98		

Tab. 4: Zusammenfassung der Varianzanalyse - Adrenalin

Bei der Variablen Adrenalin ergab sich ein auf dem 1%-Niveau signifikanter Situationseffekt.
Tab. 3 (siehe Seite 29a) zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen der Verlaufs- und Reaktionswerte bei den einzelnen Situationen für die Variable Adrenalin (und Noradrenalin).
Die Adrenalinsekretion zeigte eine signifikante Erhöhung bei den Belastungssituationen Zählen ($p < 0.05$) sowie Rechnen ($p < 0.01$, t-Test berechnet für die Gesamtstichprobe). Hinsichtlich des Ruheausgangswertes ergaben sich keine signifkanten Gruppenunterschiede, des weiteren im Gegensatz zum Noradrenalin kein Anstieg der Ruhewerte während des Versuchsablaufs.

Es ergibt sich eine signifikante Adrenalinerhöhung bei der Kopfrechensituation ($p<0.05$). In dieser Situation ergibt sich im weiteren ein signifikanter Medikamenteneffekt dahingehend, daß die Pindolol-Gruppe die größte Adrenalinsekretionserhöhung ($p<0.05$) aufweist, des weiteren einen verzögerten Abfall. Es ergab sich kein signifikanter Cloxazolameffekt auf die Adrenalinruhe- und -reaktionswerte. Die Interpretation dieser Befunde ist jedoch eingeschränkt, da sich varianzanalytisch keine signifikante Wechselwirkung Situation x Gruppe ergab.

3.3 Cortisol

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Cortisol mit einem vierstufigen Gruppen-, einem 2-stufigen Geschlechts- und einem vierstufigen Meßwiederholungsfaktor.

Quelle	SS	FG	MS	F	P
A	797.96	3	265.98	1.164	
B	27.54	1	27.54	0.120	
AB	173.90	3	57.96	0.254	
F	9144.26	40	228.60		
P	62.30	3	20.76	2.763	0.045
AP	63.61	9	7.06	0.940	
BP	40.35	3	13.45	1.790	
ABP	50.69	9	5.63	0.749	
F	901.97	120	7.51		

Tab. 5: Zusammenfassung der Varianzanalyse: Cortisol

Hierbei ergibt sich lediglich ein auf dem 5%-Niveau signifikanter Situationseffekt.

Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen bei den einzelnen Situationen für die Variable Cortisol.

Situationen	Gruppe B Pindolol	T Cloxazolam	P Placebo	K Kombin.
1 Anfangs-	M = 15.84	11.6	16.03	16.65
ruhe	SD= 7.23	6.02	10.3	8.96
7 Ruhe nach	M = 15.05	11.33	16.38	15.42
Rechnen	SD= 7.88	6.17	10.61	8.57
10 Ruhe nach	M = 15.65	12.43	17.98	15.8
Ergometer	SD= 7.71	5.94	9.15	7.33
12 Ruhe nach	M = 13.23	11.26	16.53	14.91
Ergometer	SD= 5.91	4.69	9.39	5.91

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der 4 Gruppen für die Variable Cortisol

Da Cortisol aufgrund seiner langen Latenzzeit noch keine Änderungen während der Belastungssituation aufweist, wurden lediglich die Ruhewerte nach Rechnen und Ergometerbelastung betrachtet. Der varianzanalytisch signifikante Situationseffekt beruht auf einer erhöhten Cortisolsekretion aufgrund der Ergometerbelastung ($p < 0.005$). Die Cortisolwerte der Cloxazolamgruppen sind zu Beginn als auch nach der Rechenaufgabe signifikant ($p < 0.05$) niedriger als in den übrigen Gruppen. Ansonsten weist der Verlauf der Cortisolwerte bei den einzelnen Medikamentengruppen keine Differenzen auf.

3.4 Geschlechtsspezifische situations- und medikamentenbedingte Unterschiede.

Hinsichtlich der Variablen Noradrenalin, Adrenalin und Cortisol ergaben sich sowohl hinsichtlich der Ruhe als auch Reaktionswerte keine situationsbedingten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Die t-Test-Vergleiche hinsichtlich geschlechtsspezifischer Medikamentenwirkungen ergaben in

der Kombinationsgruppe bei der Variablen Noradrenalin signifikant niedrigere Werte bei Frauen als bei den Männern in den Ruhewerten (p zwischen 0.01 und 0.05) sowie während der Kopfrechensituation ($p<0.01$). Ebenso zeigten sich signifikant niedrigere Adrenalinwerte bei den Ruhebedingungen nach Rechnen sowie der Endruhe ($p<0.05$). In den anderen Gruppen ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

3.5 Wechselwirkungen innerhalb der biochemischen Parameter sowie deren Kovariation mit physiologischen Variablen

In den berechneten Interkorrelationsmatritzen wurden die bei den 12 Blutentnahmesituationen gewonnenen biochemischen Werte den jeweils 1 Minute zuvor registrierten Werten physiologische Parameter gegenübergestellt, um die zeitlich verzögerte Sekretion der Catecholamine entsprechend zu berücksichtigen. Innerhalb jeder der 4 Medikamentengruppen wurde jede Variable (Noradrenalin, Adrenalin, Herzfrequenz, PWG, HLR, HLW) mit jeder Variablen in jeder der 12 Situationen korreliert. Vorauszuschicken ist, daß es sich bei dieser Vorgehensweise lediglich um eine explorative, keine konfirmative handelt, die Ergebnisse mit Zurückhaltung zu interpretieren sind, da einer beschränkten Anzahl von Versuchspersonen eine Vielzahl von Korrelationen gegenüberstehen. Trotzdem wandten wir dieses Verfahren an, da bisher kaum Zusammenhänge zwischen physiologischen und biochemischen Daten gerechnet wurden.

Noradrenalin zeigte bei allen Versuchspersonen eine hohe intraindividuelle Korrelation, diese ist ebenfalls, jedoch deutlich weniger ausgeprägt, bei Adrenalin nachzuweisen.

Die Wechselwirkungen zwischen den biochemischen Parametern waren in allen Gruppen auffallend gering, evtl. spiegeln die untersuchten 3 biochemischen Parameter unterschiedlich und spezifisch reagierende biochemische Regelkreise wider. Lediglich in der Cloxazolamgruppe korrelierten die Noradrenalin-Stressorwerte (Zählen, Lärm, Rechnen) signifikant mit dem Adrenalinrechenwert. Außerdem korrelierten hohe Noradrenalinruhewerte mit hohen Adrenalinstressorwerten.
Evtl. wurde durch die zentrale Wirkung von Cloxazolam im katecholaminergen System eine synchronisiertere Aktivität des sympathischen Nervensystems, sei es Noradrenalinfreisetzung aus sympathischen Nervenendigungen oder Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark induziert.
Hinsichtlich der Korrelationen zwischen biochemischen und physiologischen Parametern wurde initial vor allem die Placebogruppe betrachtet, da bei den Zusammenhängen, die in den restlichen Gruppen gefunden werden, Medikamenteneffekte verfälschend wirken können. Bei den berechneten Interkorrelationen zwischen HFQ und Noradrenalin ließ sich in der Placebogruppe lediglich eine signifikante Korrelation zwischen der Herzfrequenz beim Ergometer und den Noradrenalinwerten bei der Rechensituation ($r=0.599$, $p<0.05$) berechnen. Außerdem korrelierten in der Placebogruppe hohe HFQ-Endruhewerte mit hohen Noradrenalin-Werten während des ganzen Versuchs ($r=0.627$, $p<0.05$).
In den Cloxazolamgruppen ergaben sich zwischen Noradrenalin und Herzfrequenz negative Korrelationen, am ausgeprägtesten zwischen HFQ bei der Rechenbelastung und dem Noradrenalin-

Post-Ergometerwert ($r=-0.673$). Des weiteren besteht eine signifikant negative Korrelation zwischen der Herzfrequenz nach Ergometerbelastung und dem entsprechenden Postergometernoradrenalinwert ($r=-0.588$, $p<0.05$). Obwohl diese Ergebnisse mit Zurückhaltung interpretiert werden müssen, geben diese Befunde bei den Cloxazolamgruppen einen Hinweis dafür, daß die bei Tranquilizern postulierte "psychovegetative Entkoppelung" sich u.a. in unterschiedlicher Beeinflussung biochemischer und physiologischer Parameter zeigt.

Zwischen Adrenalin und Herzfrequenz ergab sich lediglich eine, allerdings hochsignifikante Korrelation in der Placebogruppe zwischen Herzfrequenz während der Ergometerbelastung und dem Anfangsadrenalinwert ($r=0.845$, $p < 0.001$). Dieser Zusammenhang könnte im weiteren als Prädiktor dahingehend verwendet werden, daß aufgrund der Adrenalinruhewerte Aussagen über das Ausmaß der HFQ-Steigerungen bei körperlicher Belastung möglich sind.

Zwischen den Catecholaminwerten und der Pulswellengeschwindigkeit als indirektes Blutdruckmaß ergab sich außer einer signifikanten Korrelation in der Placebo-Gruppe zwischen Noradrenalin und Pulswellengeschwindigkeit in der Ruhe nach Lärm ($r=0.692$, $p<0.05$) kein signifikanter Befund, wobei die Interpretation des oben zitierten Zusammenhangs wohl am ehesten als Zufallsbefund zulässig ist.

Zwischen Noradrenalin und Hautleitreaktion ergab sich lediglich eine signifikante Interkorrelation dahingehend,

daß in der Kombinationsgruppe hohe Noradrenalinergometerwerte mit hohen Hautleitreaktionswerten in der Ruhesituation nach Ergometerbelastung korrelierten ($r=0.628$, $p < 0.05$).

Adrenalin und Hautleitreaktion hingegen wiesen in allen Gruppen signifikante positive Interkorrelationen auf, vor allem die Pindololgruppe zeigte eine hohe Interkorrelation zwischen diesen beiden Variablen in Ruhe- und Streßsituationen, vor allem bei der Belastungssituation Lärm ($r=0.893$, $p<0.001$). In der Cloxazolamgruppe korrelierten v.a. die HLR-Ruhewerte mit dem Adrenalin-Anfangswert (r zwischen 0.583 und 0.692). Dieser enge Zusammenhang zwischen den beiden Parametern überrascht nicht weiter, da sowohl Adrenalin als auch HLR die beiden Parameter sind, die bei Belastungssituationen die deutlichsten Reaktionen zeigen, zusätzlich Schweißdrüsenaktivität über den selben sympathischen Schenkel, obwohl cholinerg, vermittelt wird wie Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark.

Die Interkorrelationen von Noradrenalin und Hautleitwert differierten zwischen den einzelnen Gruppen, es ergaben sich signifikant negative Korrelationen in der Placebogruppe v.a. bei den Belastungssituationen, die allerdings meist nur knapp das 5%-Niveau erreichten (r zwischen-0.591 und-0.629). Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern wurde durch die Medikamente unterschiedlich beeinflußt: in der Cloxazolamgruppe ergab sich keinerlei signifikante Korrelation, in beiden Pindololgruppen hingegen positive Korrelationen, vor allem während der Lärm- ($r=0.595$) und

Rechenbelastung (r=0.596), in der Kombinationsgruppe während der Endruhe (r=0.73, $p<0.01$).

Zwischen Adrenalin und Hautleitwert bestehen in der Placebogruppe im Gegensatz zu den Medikamentengruppen keine signifikanten Interkorrelationen, wobei sich bei den Medikamentengruppen in der Pindololgruppe relativ eindeutige Zusammenhänge zeigten, sowohl in Belastungs- als auch Ruhesituationen (z.B. Lärm, r=0.877, Ruhe nach Rechnen (r=0.788).

4. Diskussion

4.1 Situationsspezifische biochemische Reaktionsmuster

Bei den Catecholaminen ließen sich situationsspezifische Effekte nachweisen. Noradrenalin, das vorwiegend aus peripheren sympathischen Nervenendigungen, zu einem geringen Teil aus dem Nebennierenmark sezerniert wird, zeigte eine signifikante Erhöhung bei der Lärmsituation, die jedoch hauptsächlich auf dem Sekretionsanstieg bei den Non-Pindolol-Gruppen beruht. Der varianzanalytisch abgesicherte signifikante Situationseffekt beruht hauptsächlich auf der ausgeprägten Sekretionserhöhung bei der Ergometerbelastung. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Dimsdale und Moss (1979), die ebenso bei körperlicher Belastung eine ausgeprägte Noradrenalinerhöhung fanden, wesentlich deutlicher als bei der psychischen Belastungssituation, einer Rede vor Publikum. Die unterschiedliche Strukturiertheit der Belastungssituation "freies Reden" im Vergleich zu der von uns verwandten Kopfrechensituation dürfte auch die Ursache für die im Vergleich zu den oben

genannten Autoren wesentlich geringeren Noradrenalinerhöhung bei der Kopfrechensituation, die nicht signifikant unterschiedlich zum Ruhewert war, sein. Ebenso wie Watson et al. (1980) konnte nachgewiesen werden, daß der Noradrenalinanstieg erst nach Beendigung der Ergometerbelastung sein Maximum erreicht. Zwischen der Herzfrequenzerhöhung bei Ergometerbelastung und Noradrenalinsekretionserhöhung ist somit eine Latenz zu verzeichnen, die eventuell dahingehend erklärt werden könnte, daß Noradrenalinsekretionserhöhung kompensatorisch erfolgt. Reduzierter venöser Rückfluß aufgrund des Versackens des Blutes in den Extremitäten zusammen mit dem Abfall des Blutdrucks nach Beendigung der Ergometerbelastung resultieren in verminderter Stimulation der cardiopulmonalen sinoaortalen Rezeptoren, die wiederum zu einer reflektorisch erhöhten sympathischen vasokonstriktorischen Aktivität und damit Noradrenalinfreisetzung aus peripheren sympathischen Nervenendigungen führt. Die in früheren Studien (Engel et al, 1980; Ackenheil et al, 1979) bei der identischen Kopfrechensituation nachgewiesene Noradrenalinsekretionserhöhung konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht repliziert werden. Da die Probandenstichproben in beiden Untersuchungen vergleichbar sind, ebenso die Zeitdauer der Kopfrechensituation dieselbe ist, ist anzunehmen, daß die in der vorliegenden Untersuchung zusätzlich verwandte Zählsituation für das unterschiedliche Sekretionsverhalten verantwortlich ist. Die Zählsituation, die ebenso wie die Kopfrechensituation aktives Handeln beinhaltet, als Leerwert für die Kopfrechensituation verwandt

wurde, führte ebenso zu einer leichten Noradrenalinerhöhung, könnte somit bereits zu einer Adaptation an die bei der Kopfrechensituation geforderte Verbalisierung geführt haben und aus diesem Grunde in diesem Untersuchungsdesign zu einer relativ geringeren Noradrenalinsekretionserhöhung bei der Kopfrechensituation. Die in früheren Studien gefundene Noradrenalinsekretionserhöhung bei der cold pressor Belastung ist ebenso wie die bei der Ergometerbelastung als sympathotone Reaktion auf körperliche Belastung zu bewerten. Somit ist Noradrenalin als biochemische Variable, die situationsspezifisch auf körperliche Belastungssituationen reagiert, zu bezeichnen.

Adrenalin hingegen, das fast ausschließlich aus dem Nebennierenmark sezerniert wird, zeigte ausschließlich bei der Kopfrechensituation einen signifikanten Sekretionsanstieg. Diese Situation, die aktives Handeln erfordert, ebenso durch den ihr impliziten Aufforderungscharakter das Selbstwertgefühl tangiert, führt somit zu einer qualitativ unterschiedlichen Antwort des catecholaminergen Systems. Im Gegensatz dazu rief die Ergometerbelastung, die lediglich eine körperliche Beanspruchung darstellt, nur eine geringfügige Sekretionserhöhung hervor. Somit konnte in Hinblick auf das unterschiedliche Sekretionsverhalten von Noradrenalin und Adrenalin bei psychischer bzw. physischer Belastung die Befunde von Dimsdale und Moss (1979) bestätigt werden, des weiteren die in früheren Untersuchungen (Engel et al, 1980) erhobenen Befunde repliziert werden. Betrachtet man bezüglich der einzelnen Situationen das Verhältnis von Nor-

adrenalin- zu Adrenalinsekretion, ist zu sehen, daß dieser Quotient während der Situationen Lärm und Ergometer hoch, bei der Rechenaufgabe auffallend niedrig ist. Der niedrige NA/A-Quotient beim Rechnen stimmt noch in etwa mit der Hypothese Frankenhäusers (1980) überein, daß in Situationen, in denen das Gefühl der Kontrolle über Art und Ausmaß der aktiv zu bewältigenden Aufgabe besteht, eine Zunahme der Catecholaminausscheidung, dabei v.a. Adrenalinexkretion zu verzeichnen ist. Andererseits sollte nach der Hypothese Frankenhäusers und Johanssons (1976) erwartet werden, daß beim Lärm, einer passiv zu ertragenden Situation ohne Kontrollmöglichkeit, der NA/A-Quotient niedrig wäre, zumindest niedriger als in der Kopfrechensituation - unsere Daten liefern jedoch ein gegenteiliges Ergebnis.

In Analogie zu der von McCarty et al, (1981) postulierten Hypothese, daß auf geringgradige bzw. exzessive Stressoren ein unterschiedliches Reaktionsmuster der sympathico-adrenomedulären Aktivität zum Tragen kommt, kann postuliert werden, daß auf psychische bzw. physikalische Belastung ein unterschiedliches sympathico-adrenomeduläres Reaktionsmuster initiiert wird.

Cortisol, das als peripherer Indikator des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems einer Messung zugänglich ist, wurde bisher bei Stressuntersuchungen am Menschen nur wenig berücksichtigt. Hauptproblem ist die lange Latenz des Wirkungseintritts, die dazu führt, daß auf kurzfristige Stressbelastungen keine sofortige Sekretionserhöhung zu verzeichnen ist. Aufgrund der von Müller (1979) erhobenen

Befunde, daß Cortisolmessungen 2-5 min. nach Stressorexposition keine Veränderungen der Cortisolsekretion zeigen, wurden in der vorliegenden Untersuchung lediglich die Ruhewerte 10 bzw. 15 min. nach Stressexposition gemessen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Situationseffekt, der auf die Sekretionserhöhung im Anschluß an die Ergometerbelastung zurückzuführen ist. Hinsichtlich der übrigen Belastungssituationen ergab sich keine Änderung der Cortisolsekretion. Eventuell waren die gewählten Abnahmezeitpunkte zu kurz, um relevante Änderungen der Cortisolsekretion erfassen zu können, dies vor allem im Hinblick auf die Befunde von Few et al. (1978), der eine Latenz des Plasmacortisols von 30-75 min. berichtet. Größere Zeitintervalle zwischen den einzelnen Blutabnahmen waren jedoch aufgrund des experimentellen Designs nicht möglich. Des weiteren ist in Betracht zu ziehen, daß die Untersuchung in den Morgenstunden stattfand, zu einem Zeitpunkt also, zu dem die Cortisolsekretion zwar ihr Maximum bereits überschritten hat, jedoch noch keine deutliche Abnahme zeigt (Atcheson und Tyler, 1975), eventuell aus diesem Grunde keine weitere Sekretionssteigerung mehr zu induzieren war. Berücksichtigt man jedoch die Befunde von Curtis et al, (1978), der bei Angstpatienten eine tageszeitlich unterschiedliche Cortisolsekretionserhöhung bei flooding mit einem Maximum der Cortisolsekretion am circadianen Gipfel belegte, zu einem Zeitpunkt also, in dem unsere Messungen ebenfalls stattfanden, ist schlußzufolgern, daß Cortisol als Parameter, der die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse reflek-

tiert, wesentlich inkonstantere sowie geringere Reaktionen auf Stressbelastung zeigt als das catecholaminerge System, bei dem im Gegensatz zu den nur mit Latenz auftretenden Cortisolveränderungen, wobei deren Spezifität durch die Einwirkung von vorausgegangener Belastungssituation eingeschränkt ist, kurzfristige Sekretionsänderungen auf Belastungssituationen erfaßt werden können.

4.2 Medikamenteninduzierte Veränderungen der biochemischen Reaktionsmuster in den unterschiedlichen Situationsbedingungen.

Sowohl Cloxazolam als auch Kombinationsgruppe zeigten einen signifikant höheren Anfangsruhewert von Noradrenalin als die beiden anderen Gruppen. Aufgrund des fehlenden Noradrenalinausgangswertes der jeweiligen Gruppen vor Medikamenteneinnahme kann nicht geklärt werden, ob dieser Unterschied stichproben- bzw. zufallsbedingt ist oder einem Tranquilizereffekt entspricht. In diesem Zusammenhang ist lediglich auf die Untersuchung von Watson et al. (1980) zu verweisen, der bei Herzkatheterpatienten nach Prämedikation mit 10 mg Valium keine unterschiedlichen Noradrenalinausgangswerte im Vergleich zu unbehandelten Patienten fand. Somit kann aufgrund der vorliegenden Daten unter Berücksichtigung der Ergebnisse Watson's eher angenommen werden, daß dieser Gruppenunterschied nicht medikamentös bedingt ist. Eine Erhebung der Catecholaminausgangswerte vor Medikamenteneinnahme war aufgrund des Untersuchungsdesigns nicht möglich, da dies aufgrund der langen Latenz zwischen Medikamenteneinnahme und Versuchsbeginn, nämlich 90 Minuten eine

zweimalige Venenpunktion impliziert hätte, diese den Probanden nicht zumutbar schien. Hinsichtlich der tranquilizerinduzierten Änderungen der Reaktionsverläufe ergab sich ein im Vergleich zur Pindolol- bzw. Placebogruppe geringerer Noradrenalinanstieg, der bei der Ergometerbelastung signifikant niedriger war, des weiteren nach den Belastungssituationen ein relativ schneller Abfall, teilweise unter den Prästimuluslevel. Dieser Befund steht in Übereinstimmung zu den Ergebnissen von Watson et al, (1980), der unter Valiumprämedikation bei Ergometerbelastung ebenfalls eine geringere Noradrenalinerhöhung fand, des weiteren einen wesentlich schnelleren Abfall nach Beendigung der physischen Belastung. Berücksichtigt man einen zentralen Wirkmechanismus von Cloxazolam, so ist zu diskutieren, daß durch zentrale Inhibition adrenerger und noradrenerger Neurone eine verminderte zentrale Noradrenalinfreisetzung kompensatorisch zu einer vermehrten peripheren Noradrenalinsekretion in den sympathischen Nervenendigungen erfolgt, die in der vorliegenden Untersuchung eventuell im erhöhten Noradrenalinausgangsprobewert erfaßt wurde, im weiteren zentrale Blockade, die durch Tranquilizerapplikation induziert ist, sowohl zu einer geringeren Noradrenalinausschüttung während physischer und psychischer Belastung führt, im weiteren jedoch als Haupteffekt eine schnellere Regulation und damit Rückkehr zum Ruhewert induziert. Der schnellere Rückgang zu Prästimuluswerten unter Anxiolytika könnte als schnelle Habituation des noradrenergen Systems auf Belastungssituationen interpretiert werden, somit

gefolgert werden, daß Tranquilizer zumindest in Hinblick auf Noradrenalin durch schnellere Habituation zu einer geringeren Stressbelastung führen.

Überraschenderweise ergibt sich kein signifikanter Cloxazolameffekt auf die Adrenalinwerte, weder auf Adrenalinausgangswerte, noch Reaktionswerte auf die Belastungssituation.

Adrenalin zeigt bei Untersuchungen anderer Autoren (Dimsdale und Moss, 1979; Engel et al, 1980) bei psychischen Belastungssituationen wie Kopfrechnen bzw. freier Rede, Situationen also, die durch den hohen Aufforderungscharakter eine Bedrohung des Selbstwertgefühles darstellen, somit ein bestimmtes Angstausmaß beinhalten, eine deutliche Sekretionssteigerung. Zu erwarten wäre, daß Tranquilizer aufgrund ihres anxiolytischen Effekts speziell in diesem Parameter eine Sekretionsminderung bewirken würden. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß Tranquilizer, die einen zentralen Angriffsort haben, lediglich auf die aszendierenden noradrenergen und serotonergen Bahnen einwirken, hingegen in der Sekretionsrate des Nebennierenmarkes, in dem Adrenalin ausschließlich sezerniert wird, keinen Einfluß zeigen können. Dieser fehlende periphere Wirkmechanismus der Tranquilizer ist somit wahrscheinlich dafür verantwortlich, daß diese Medikamentengruppe keine Beeinflussung der Adrenalinsekretion zeigt. Daraus muß jedoch gefolgert werden, daß die Stress- bzw. Angsttheorien, die Adrenalin als Indikator von Furcht oder Angst ansehen (Cannon, 1975, Levi, 1972) die Relevanz an Adrenalin als Angstindikator über-

betonen, bzw. die Bedeutung anderer Systeme im Hinblick auf Angst und Anxiolyse unterschätzen.

Hinsichtlich der Cortisolsekretion zeigt die Cloxazolam-gruppe sowohl zu Beginn als auch nach der Rechenaufgabe einen signifikant niedrigeren Cortisolwert als die übrigen Gruppen. Somit kann von einer Beeinflussung der hypothalamisch-hypophysären Achse durch Tranquilizer gesprochen werden, dahingehend, daß Cloxazolam in der Lage ist, nach psychischer Belastung, wie sie in der Kopfrechensituation gegeben ist, die stressinduzierte Cortisolerhöhung im Serum teilweise zu antagonisieren, wie dies auch von Lahti und Barsun (1974) gefunden wurde. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Tierversuche von LeFur et al. (1979), der nach Immobilisationsstress ebenso eine Antagonisierung der Corticosteroiderhöhung durch Benzodiazepine nachwies.

Die Pindololgruppe wies den niedrigsten Noradrenalin-ausgangswert sowie insgesamt niedrigere Ruhewerte als die restlichen Gruppen auf. Dieser Unterschied dürfte jedoch ebenfalls auf Gruppenunterschieden beruhen, die unabhängig von der Medikamentenapplikation zu sehen sind, da in einer anderen von uns vorgenommenen Untersuchung, deren Daten bisher nicht veröffentlicht sind, Einnahme von Pindolol zu keiner Änderung der Noradrenalin- ebenso wie Adrenalin-ruhewerte führte. Im Gegensatz dazu sind die signifikant höheren Reaktionswerte auf die Belastungssituation, vor allem jedoch auf die Ergometerbelastung medikamentenspezifische Effekte. Einnahme von Pindolol führte in der oben zitierten Kontrolluntersuchung zu einer signifikant

erhöhten Noradrenalinsekretion bei denselben Probanden bei Ergometerbelastung im Vergleich zu einer Ergometerbelastung ohne Pindololapplikation. Eine zu diskutierende vermehrte Noradrenalinsekretion im Vergleich zu den anderen Gruppen aufgrund des niedrigeren Ruhewertes scheidet ebenfalls aus, da wie bereits erwähnt, bei praktisch identischem Ruhewert unterschiedliche Noradrenalinanstiege bei Ergometerbelastung ohne bzw. mit ß-Blocker gefunden wurden. In diesem Zusammenhang ist auf die Befunde von Irving et al, (1974) zu verweisen, der bei kürzer andauernder Ergometerbelastung nach ß-Blockerapplikation ebenso deutlich höhere Noradrenalinspiegel im Vergleich zur Placebogruppe fand. Ebenso stehen diese Befunde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kindermann et al, (1981), die ebenfalls bei verringerter Ergometerbelastung eine 50 %ige Noradrenalinerhöhung nachweisen konnten. Während in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls eine signifikante Noradrenalinsekretionserhöhung durch ß-Rezeptorenblockade während der Kopfrechensituation gefunden wurde, stellten Trap-Jensen et al, (1982) fest, daß unter Pindolol die Noradrenalinkonzentration bei psychischer Belastung unverändert war. Für diesen unterschiedlichen Befund dürfte die unterschiedliche Strukturiertheit der psychischen Belastungssituation verantwortlich sein. Trap-Jensen verwandten eine Eustreßstimulation durch ein Bildschirmtennisspiel, während die von uns gewählte Kopfrechensituation mehr aversiven Charakter hat. Das paradox anmutende Resultat hinsichtlich der Noradrenalinsekretionserhöhung unter peripherer ß-Rezeptorenblockade

ist dahingehend zu interpretieren, daß eine Blockade postsynaptischer ß-Rezeptoren zu einer Ausgleichsreaktion des Organismus dahingehend führt, daß eine kompensatorisch erhöhte Noradrenalinfreisetzung erfolgt. Im Vergleich zu den Non-Pindolol-Gruppen zeigt die Pindololgruppe eine verzögert einsetzende verstärkte Noradrenalinsekretion auf jede der Belastungssituationen mit Ausnahme des Lärms, während des Versuchsablaufs keinen Rückgang der Noradrenalinwerte zum Ausgangswert. Diese unterschiedliche medikamentöse Beeinflussung von Noradrenalin ist varianzanalytisch durch die signifikante Wechselwirkung Gruppe x Situation abgesichert, weist darauf hin, daß periphere ß-Rezeptorenblockade unter längerfristiger psychischer und physischer Belastung zu kontinuierlicher Noradrenalinerhöhung führt, dies zumindest hinsichtlich des Verhaltens dieses biochemischen Parameters gegen eine suffiziente anxiolytische Wirkung von ß-Blockern spricht, sondern eher dahingehend zu interpretieren ist, daß ß-Rezeptorenblockade nach länger dauernder Stressexposition zu zusätzlicher iatrogener Belastungsreaktion führt.

Der im Vergleich zu den Non-Pindolol-Gruppen signifikant höhere Adrenalinausgangswert der Pindololgruppen ist ebenso wie der erhöhte Noradrenalinausgangswert der Cloxazolamgruppen als nichtmedikamenteninduziert zu interpretieren. Hinsichtlich der Sekretionserhöhung ergibt sich ein signifikanter ß-Blockereffekt dahingehend, daß die Pindololgruppe die ausgeprägteste Adrenalinerhöhung sowie einen stark verzögerten Abfall im Vergleich zu den anderen

Gruppen bei der Kopfrechensituation aufweist. Die Interpretation dieses Befundes ist allerdings eingeschränkt, da sich varianzanalytisch keine signifikante Wechselwirkung Situation x Gruppe nachweisen ließ. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden Bonelli et al. (1979) bei ebenfalls 4minütiger Kopfrechenbelastung keine Beeinflussung der Adrenalinsekretion durch Propranolol, einem ß-Rezeptorenblocker, der ein ähnliches Wirkprofil wie Pindolol zeigt. Zu diskutieren ist, inwieweit die unterschiedlichen Abnahmezeiten (bei Bonelli circa 40 min. nach i.v.-Applikation, in unserer Studie circa 120 min. nach oraler Applikation) für das unterschiedliche Ergebnis verantwortlich zeichnen. Irving et al. (1974) fanden nach 5minütiger, insgesamt stärkerer Ergometerbelastung eine signifikante Erhöhung der Adrenalinsekretion nach Pindololapplikation. Dies konnte im Rahmen unserer Untersuchung, wobei die Ergometerbelastung lediglich 4 min. andauerte, nicht repliziert werden, eventuell war das Ausmaß der physikalischen Belastung im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht ausreichend für die Induktion einer ebenfalls erhöhten Adrenalinsekretion unter Pindolol. Wiederum zeigt sich bei dem biochemischen Parameter Adrenalin ein unerwarteter ß-Rezeptorenblockereffekt dahingehend, daß in der Kopfrechensituation, die von den ausgewählten Belastungsituationen das höchste Angstausmaß aufweist, ß-Rezeptorenblockade zu einer Steigerung, nicht Reduktion der Adrenalinsekretion führt. Auch in Hinblick auf diesen biochemischen Parameter zeigt sich nicht die erwartete anxiolytische Wirkung der ß-Rezeptorenblok-

kade dahingehend, daß ein geringeres Reaktionsausmaß des catecholaminergen Systems induziert worden wäre.

Wie aufgrund des fehlenden Wirkmechanismus auf das hypothalamisch hypophysäre Nebennierenrindensystem von ß-Rezeptorenblockern zu erwarten war, zeigte Pindololapplikation keinerlei Beeinflussung der Cortisolsekretion sowohl in den Ruhe- als auch Reaktionswerten während des Versuchsablaufs. Des weiteren sind die lediglich in der Kombinationsgruppe gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht als spezifisch anzusehen und können weder als medikamenten- noch situationsinduziert sinnvoll klassifiziert werden.

4.3 Zusammenfassende Diskussion der Befunde sowohl im Bereich der physiologischen als auch biochemischen Parameter und Versuch einer kritischen Wertung dieser Befunde in Hinblick auf die Gray'sche Angsttheorie.

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, daß es möglich war, verschiedenartige Streßsituationen so zu konzipieren, daß sie auf der subjektiv emotionalen Ebene als gleich unangenehm empfunden werden. Im Bereich der physiologischen Parameter zeigten einige, nämlich Hautleitreaktionen, Hautleitwert und Fingerpulsamplitude identische Reaktionen auf die unterschiedlichen Belastungssituationen, reagieren also im Sinne eines allgemeinen Aktivierungskonzeptes. Andere, hierbei vor allem Herzfrequenz- und Pulswellengeschwindigkeit zeigen ebenso wie die Catecholamine und mit Einschränkungen Cortisol deutliche situationsspezifische Reaktionen. Wiederum, wie in früheren Untersuchungen (Ackenheil et al, 1979; Engel et

al, 1980) lieferten die unterschiedlichen Reaktionsebenen unterschiedliche Ergebnisse: Während Hautleitreaktion und Hautleitwert die ausgeprägteste Reaktion bei der Kopfrechen- und Ergometerbelastung aufwiesen, ebenso wie Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit, ergab sich beim Adrenalin lediglich eine signifikante Sekretionserhöhung bei der Kopfrechensituation, bei Noradrenalin hingegen in der Lärmsituation und vor allem bei der Ergometerbelastung. Diese relative Unabhängigkeit des biochemischen und physiologischen Subsystems zeigt sich auch in der relativ geringen Anzahl signifikanter Interkorrelationen. Lediglich zwischen Adrenalin und Hautleitreaktion ergaben sich in allen Gruppen signifikante positive Interkorrelationen, sowohl in Ruhe- als auch Streßsituation. Daneben zeigen die Korrelationen zwischen biochemischen und physiologischen Parametern Zusammenhänge auf, die teilweise wohl aufgrund der im Verhältnis zur Anzahl der berechneten Korrelationen geringen Versuchspersonenanzahl als per Zufall die Signifikanzgrenze erreichend interpretiert werden müssen. Einzelne Zusammenhänge scheinen jedoch so hoch, daß sie trotz der bereits oben angeführten Einschränkungen valide zu sein scheinen, z.B. der Zusammenhang zwischen Adrenalinausgangswert und HFQ-Zunahme bei Ergometerbelastung, der weitere Untersuchungen dahingehend angeraten erscheinen läßt, ob hohe Adrenalinruhewerte Voraussagen über den HFQ-Anstieg unter körperlicher Belastung erlauben. Weiters ist interessant, daß die in der Placebogruppe gefundenen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen von den beiden unter-

suchten Substanzen, ß-Blocker und Tranquilizer, unterschiedlich modifiziert werden, z.B. führt Cloxazolam zu einem gleichläufigeren Verhalten von Adrenalin und Noradrenalin, ebenso zu - im Gegensatz zur Placebogruppe - signifikant negativen Korrelationen zwischen Noradrenalin- und HFQ-Werten. Pindolol führte zu positiven Korrelationen zwischen Noradrenalin und Hautleitwert, wobei in der Placebogruppe negative zu verzeichnen waren, dies als Hinweis dafür, daß Tranquilizer und ß-Blocker in der Lage sind, einzelne Reaktionsebenen autonomer Belastungsreaktionen zu entkoppeln.

Noch divergenter als die Reaktionsverläufe physiologischer und biochemischer Parameter auf die Belastungssituation sind die medikamentöse Beeinflussung der beiden Subsysteme: Während Pindololapplikationen zu einer Erniedrigung sowohl der tonischen als auch der phasischen Herzfrequenzwerte, des weiteren zu einer Reduktion der Reaktionswerte der Pulswellengeschwindigkeit, und somit auf physiologischer Ebene zu einem erniedrigten autonomen arousal führte, zeigte sich bei der biochemischen Variablen Noradrenalin ein gegenteiliger Effekt. Hier führte Pindolol zu verzögert einsetzender und verstärkter Noradrenalinsekretion auf jede Belastungssituation mit Ausnahme des Lärms sowie zu fehlender Rückkehr auf die Prästimuluswerte, induzierte somit in diesem Parameter eine zusätzliche iatrogene Aktivitätserhöhung. Ähnlich der von anderen Autoren (Boucsein, 1974) berichteten paradoxen Tranquilizerwirkungen auf die Hautleitreaktion kann somit von einer paradoxen ß-Blocker-

wirkung auf die Noradrenalinsekretion gesprochen werden. Diese zusätzliche Aktivierung des noradrenergen Systems durch Pindololapplikation, die eventuell als kompensatorische alpha-adrenerge Stimulierung auf ß-adrenerge Blockade zu interpretieren ist, könnte dafür verantwortlich zeichnen, daß die Pindololgruppe den gesamten Versuchsablauf als "unangenehmer" skalierte. Während die Noradrenalinsekretion bei Pindololapplikation über alle Belastungssituationen - mit Ausnahme des Lärms - hinweg verstärkt war, zeigte sich ein ähnlich paradoxer Effekt auf die Variable Adrenalin isoliert bei der Kopfrechensituation. Berücksichtigt man die Befunde anderer Untersucher (Dimsdale und Moss, 1979 ; Bonelli et al, 1979), die eine verstärkte Adrenalinsekretion im Zusammenhang mit Unsicherheit und Angst setzen, wäre aufgrund dieser Ergebnisse zu postulieren, daß ß-Blocker-Applikationen im Hinblick auf die biochemischen Begleitreaktionen keinen anxiolytischen, sondern eher angst induzierenden Effekt aufweisen.

Cloxazolam hingegen, das eine hochsignifikante Reduktion der Reaktionsamplitude der Hautleitreaktion sowie der Ruhe- und Reaktionswerte der tonischen Komponente, des Hautleitwertes, hervorrief, führte zu geringeren Noradrenalinsekretionsanstiegen bei den Belastungssituationen. Diese von Cloxazolam induzierten Effekte belegen auf physiologischer und biochemischer Ebene eine anxiolytische Wirkung der Substanz dahingehend, daß es zu einer Erniedrigung des autonomen arousals führt, wobei sich der Haupteffekt bei den Komponenten der elektrodermalen Aktivität bei der

Lärmsitution, bei Noradrenalin bei der Ergometerbelastung zeigt. Auf Adrenalin hingegen ist kein Cloxazolam - Effekt nachweisbar, wiederum Hinweis für die fragliche Validität von Adrenalin als Angstindikator.

Fowles (1980) postulierte eine Assoziation von Herzfrequenz mit der Aktivität des behavioral activation systems (BAS) (Gray 1982), des weiteren eine Assoziation der Parameter der elektrodermalen Aktivität mit dem behavioral inhibition system, BIS, (ebenfalls Gray, 1982). Die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Befunde hinsichtlich der Cloxazolamwirkung, nämlich fehlende Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, hingegen ausgeprägte Veränderungen bei den Parametern der elektrodermalen Aktivität, sind hinsichtlich der Gray'schen Angsttheorie als Beleg für eine Tranquilizer- bzw. Anxiolytika induzierte Reduktion des BIS zu interpretieren. Die ausgeprägteste Cloxazolamwirkung bei der passiv zu ertragenden Lärmsituation stimmt mit dem Gray'schen Postulat überein, daß das BIS lediglich mit passivem Vermeidungsverhalten als Antwort auf aversive Stimulation, wie sie bei der Lärmsituation gegeben ist, assoziiert ist. Über diese tranquilizerinduzierte Reduktion der Aktivität des BIS kommt es zu einem verminderten input in das unspezifische arousal system, somit zu einer Reduktion von diffusem arousal. Dieses diffuse arousal, das Gray als Zustand der Angst definiert, in dem das Individuum unfähig ist, dieses arousal in adaptive Aktion umzusetzen, wird somit durch Cloxazolamapplikation suffizient reduziert.

Pindolol hingegen, das ausschließlich Wirkungen auf das kardiovaskuläre physiologische System zeigt, sollte nach der Gray'schen Theorie in Situationen, die aktives Vermeidungsverhalten implizieren, seine Haupteffekte zeigen. Dies ist bei den erhobenen physiologischen Daten der Fall, Pindolol reduziert vor allem in der Ergometer- und Kopfrechensituation die phasischen Veränderungen in der Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit. Wiederum kann im Rahmen der Gray'schen Theorie und unter Berücksichtigung des physiologischen Wirkungsspektrums durch verminderte Aktivierung des BAS, daraus resultierenden verminderten input in das unspezifische arousal-System, jenes diffuse arousal, das Angst repräsentiert, durch ß-Blocker reduziert werden.
Berücksichtigt man jedoch die Auswirkungen von Pindolol auf die Catecholamine, ergeben sich Zweifel an der Gültigkeit der Gray'schen Theorie: während Cloxazolam durch fehlende Effekte auf Adrenalin Ruhe- und Reaktionswerte sowie geringeren Noradrenalinsekretionsanstieg die von Gray postulierte Intensität noradrenerger Signale reduzieren, aus diesem Grunde anxiolytischen Effekt zeigt, führt Pindololapplikation zu durchgängig höherer Noradrenalinsekretion sowie isoliert erhöhter Adrenalinsekretion in der Kopfrechensituation. Somit würde Pindolol zu einer gesteigerten Intensität noradrenerger Signale führen, somit angstauslösende Potenz besitzen. Dies ist jedoch aufgrund der Untersuchungen bei Patienten mit Angstsymptomen, bei denen sich zwar eine Überlegenheit der Tranquilizer gegenüber ß-Blockern zeigt, jedoch niemals angstauslösende

Wirkung nach ß-Blockerapplikation, als unwahrscheinlich anzusehen. Diesem Einwand kann entgegengehalten werden, daß im Rahmen der Gray'schen Angsttheorie vorwiegend das dorsale noradrenerge Bündel sowie die vom septohippokampalen System aszendierenden noradrenergen Bahnen betrachtet werden, dem ist jedoch entgegenzusetzen, daß das von Gray ebenso postulierte unspezifische arousal ebenso periphere Manifestationen zeigt, somit ein feed-back Mechanismus von erhöhtem peripheren arousal, wie es zumindest in Hinblick auf die Catecholamine nach ß-Blockerapplikation postuliert werden kann, anzunehmen ist. Im weiteren findet der Effekt von Cloxazolam auf die Cortisolwerte im Sinne einer Cortisolerniedrigung keine Erklärung im Rahmen des Gray'schen Angstmodells, sodaß schlußzufolgern ist, daß aufgrund der uns vorliegenden Befunde eine Bestätigung der Beeinflussung von Tranquilizern in Hinblick auf das BIS gefunden werden konnte, die pindololinduzierten Veränderungen im catecholaminergen System im Sinne eines vermehrten autonomen arousal nicht mit dem Gray'schen Angstmodell vereinbar sind, des weiteren die Auswirkungen von Tranquilizerapplikation auf die hypothalamisch hypophysäre Nebennierenachse mit dem peripheren Indikator Cortisol im Gray'schen Modell keine Erklärung finden.

5. Zusammenfassung

Die im Anhang zur Arbeit "Medikamentöse Beeinflussung autonomer Reaktionsmuster in angstinduzierenden Streßsituationen referierten biochemischen Daten ergänzen die in der vorliegenden Arbeit dargelegten Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellung, wie neben der subjektiven Beurteilung physiologische und biochemische Belastungsmuster in unterschiedlich strukturierten Belastungssituationen bei gesunden Probanden durch Applikation eines Tranquilizers und/oder Betablockers beeinflußt werden.

48 Probanden, die als repräsentativ für eine Normalpopulation und aufgrund der MMPI-Profilwerte als psychisch gesund gelten können, wurden randomisiert 4 Gruppen zugeteilt: Gruppe B erhielt 4 mg Pindolol, Gruppe T 1,5 mg Cloxazolam, Gruppe P Placebo, Gruppe K 4 mg Pindolol und 1,5 mg Cloxazolam. 90 Minuten nach Medikamenteneinnahme wurden folgende Belastungssituationen von jeweils 4-minütiger Dauer dargeboten, die von jeweils 8-minütigen Pausen voneinander getrennt waren: Zählen, Lärm, Kopfrechnen, Ergometer. Allen Probanden wurde zu Beginn des Versuchs ein Verweilkatheter gelegt über den insgesamt 12mal, 2 Minuten nach Beginn jeder Balastungssituation und zu verschiedenen Zeitpunkten während der Ruhesituationen, Blut zur Bestimmung der biochemischen Parameter abgenommen wurde.

Zur Erfassung der emotional-subjektiven Komponente füllten die Probanden eine Selbstbeurteilungsskala der einzelnen Situationen sowie die EWL-K aus, neben den physiologischen Variablen EMG, FPA, HLR, HLW, HFQ und PWG wurde insgesamt 12mal Noradrenalin und Adrenalin, 4mal Cortisol bestimmt. Die Catecholaminbestimmung erfolgte durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit an-

schließender elektrochemischer Detektion, die Cortisolbestimmung radioimmunologisch.

Zur Erfassung von situations- und medikamenteninduzierten Änderungen der biochemischen Parameter wurden - wie bei den physiologischen Parametern Varianzanalysen nach einem 4 (Medikamentenbedingungen) x 12 (Situationen)-Design für die Catecholamine, nach einem 2 (Geschlecht) x 4 (Medikamentenbedingungen) x 4 (Situationen)-Design für Cortisol gerechnet, im weiteren t- bzw. U-Tests durchgeführt. Zur Erfassung von Wechselwirkungen innerhalb oder biochemischen Parametern sowie deren Kovariation mit den physiologischen Variablen wurden zwei Interkorrelationsmatritzen berechnet.

Folgende Ergebnisse wurden gewonnen: Alle drei biochemischen Variablen wiesen signifikante Situationseffekte auf, der beim Noradrenalin vor allem auf der Sekretionserhöhung bei der Ergometerbelastung, beim Cortisol ebenfalls auf einer signifikanten Erhöhung nach Ergometer beruht, bei Adrenalin auf die Sekretionserhöhung bei der Kopfrechensituation zurückzuführen ist.

Pindolol führte zu einer signifikanten Sekretionserhöhung von Noradrenalin bei der Ergometer- und Rechenbelastung, die Pindololgruppe zeigt keine Rückkehr der Noradrenalinwerte zum Ausgangswert während des Versuchsablaufes, schließlich führte Pindololapplikation zu der ausgeprägtesten Adrenalinsekretionserhöhung bei der Rechensituation. Die Cloxazolamgruppen wiesen eine raschere Rückkehr der Noradrenalinsekretion, teilweise unter den Prästimuluswert , nach den Belastungssituationen auf, zeigten keine Beeinflussung der Adrenalinsekretion sowie zu Beginn des Versuchs und nach der Rechensituation signifikant niedrigere

Cortisolwerte.

Die Wechselwirkungen zwischen den biochemischen Parametern waren in allen Gruppen auffallend gering, ebenso zwischen biochemischen und physiologischen Parametern, wobei in allen Gruppen signifikante positive Korrelationen zwischen Adrenalin und Hautleitreaktion in Ruhe- und Belastungssituationen, des weiteren eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen Herzfrequenz während der Ergometerbelastung und Anfangsadrenalinwert in der Placebogruppe gefunden wurde. Darüber hinaus ergaben sich unterschiedliche Interkorrelationen in den einzelnen Medikamentengruppen, z.B. zwischen Noradrenalin und Hautleitwert negative Korrelationen in der Placebogruppe, keine Korrelation in der Cloxazolamgruppe, positive Korrelationen in den Pindololgruppen.

Diese Ergebnisse werden diskutiert sowohl in Hinblick auf die Situationseffekte bei den biochemischen Parametern als auch auf die unterschiedliche medikamentöse Beeinflussung der biochemischen Reaktionsmuster, schließlich die Befunde hinsichtlich der medikamentösen Beeinflussung des biochemischen Systems denen des physiologischen und der subjektiv-verbalen Ebene gegenübergestellt, auf die Zusammenhänge zwischen physiologischem und biochemischem Subsystem eingegangen. Aufgrund der Ergebnisse wird eine Wertung hinsichtlich der Effizienz von Anxiolytika auf Angstbeurteilung und vegetative Begleitreaktionen versucht, schließlich diese Befunde in Zusammenhang mit der Gray'schen Angsttherorie diskutiert.

Ackenheil, M; Albus, M; Müller, F; Müller, Th; Welter, D; Zander, K; Engel, RR
Catecholamine response to short-time stress in schizophrenic and depressive patients.
In: Communications in Psychopharmacology, Ed.: E. Usdin, Vol 1, No 3, Pergamon Press, pp 1937-1939, 1979

Albus, M:
Spezifität physiologischer Parameter in experimentellen Stress-Situationen.
Diplomarbeit zur Diplomprüfung der Psychologie an der Universität München. München, 1977

Atcheson, JB; Tyler, FH:
Circadian rhythm: man and animals.
In: Handbook of Physiology, section 7, Vol VI, Greep, R. & Astwood, E.B. (eds) Washington: American Physiological Society, pp 127-134, 1975

Barlow, SM; Knight, AH; Sullivan, FN:
Plasma corticosterone responses to stress following chronic oral administration of diazepam in the rat.
J. Pharm. Pharmac. 31, 23-26. 1979

Birbaumer, N:
Psychophysiologie der Angst.
2. Auflage. Urban und Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, 1977

Bonelli, J; Hörtnagl, H; Brücke, Th; Magometschwigg, D; Lochs, H; Kaik, G:
Effect of calculation stress on hemodynamics and plasma catecholamines before and after ß-blockade with propranolol (Inderal) and Mepindolol sulfate (Corindolam)
Europ. J. Clin. Pharmacol. 15, 1-8, 1979

Bonn, JA; Turner, P:
D-Propranolol and anxiety.
Lancet i, pp 1355-1356, 1971

Boucsein, W:
Die Wirkung von Chlordiazepoxyd unter Angstbedingungen im psychophysiologischen Experiment.
Arzneimittelforschung 24, No 8, pp 1112-1114, 1974

Braestrup, C; Squires, RF:
Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (H)-diazepam binding. Proceedings of the National Academy of Sciences 74:3805-9, 1977

Cannon, WB:
Wut, Hunger, Angst und Schmerz. Eine Physiologie der Emotionen.

Deutsche Übersetzung der zweiten Auflage von Bodily Changes in Pain, Hunger, Fears, and Rage, 1929. München: Urban & Schwarzenberg, 1975

Curtis, GC; Nesse, R; Buxton, M; Lippman, D:
Anxiety and plasma cortisol at the crest of the circadian cycle. Reappraisal of a classical hypothesis.
Psychosom. Med., Vol 40, No 5, pp 368-378, 1978

Dabrowska, J; Drzewiecka, B:
Comparison of the septal lesion effects on visual and spatial discrimination in rats.
Acta Neurobiologiae Experimentalis 35:255-74, 1975

Dimsdale, JE; Moss, J:
Plasma catecholamines in young physicians under stress.
Yama, pp 346-353, 1979

Engel, RR; Müller, F; Münch, U; Ackenheil, M:
Plasma catecholamine response and autonomic functions during short-time psychological stress.
In: Usdin; Kyetnansky; Kopin (eds): Catecholamines and stress: Recent advances. pp 461-466, Elsevier North Holland Inc., 1980

Fekete, MIK; Szentendrei, T; Kanyicska, B; Palkovits, M:
Effects of anxiolytic drugs on the catecholamine and dopac (3,4-di-hydroxyphenylacetic acid) levels in brain cortical areas and on corticosterone and prolactin secretion in rats subjected to stress.
Psychoneuroendocrinology, Vol 6, No 2, pp 113-120, 1981

Few, JD; Gawel, MJ; Imms, FJ; Tiptaft, EM:
A delayed effect of noradrenaline infusion on plasma cortisol level in man.
Physiological Society, p 43, June 1978

Fowles, DC:
The three arousal model: Implications of Gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy.
Psychophysiology, Vol 17, No 2, pp 87-104, 1980

Frankenhäuser, M:
Psychobiological aspects of life stress.
In: Levine, S. & Ursin, H. (eds.) Coping and health, pp 203-223, Plenum Publishing Corporation, 1980

Frankenhäuser, M:
Psychoneuroendocrine approaches to the study of emotion as related to stress and coping.
In: Howe, H.E. & Dienstbier, R.A. (eds.): Nebraska Symposium on Motivation, 1978, pp 123-161, Lincoln: University of Nebraska Press, 1979

Frankenhäuser, M & Johansson, G:
Task demand as reflected in catecholamine excretion and heart

rate.
J. Human Stress, pp 15–23, 1976

Freedmann, LS; Ebstein, RP; Park, DH; Levitz, SM; Goldstein, M:
The effect of cold pressor test in man on serum immunoreactive dopamine-ß-hydroxylase and on dopamine-ß-hydroxylase activity.
Res. Communic. Chem. Path. and Pharmacol., Vol 6, No 3, pp 873–878, 1973

Gray, JA:
The neuropsychology of anxiety.
Br. J. Psychol., 69, 417–434, 1978

Gray, JA:
The neuropsychology of anxiety: An equiry into the function of the septo-hippocampal system.
Clarendon Press. Oxford. Oxford University Press. New York 1982a

Gray, JA:
Precis of the neuropsychology of anxiety: An equiry into the functions of the septo-hippocampal system.
The Behavioral and Brain Sciences 5, 469–484, 1982 b

Hjemdahl, P; Daleskog, M; Kahan, T:
Determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: Comparison with a radioenzymatic method.
Life Sciences, 25, pp 131–138, 1979

Irving, MH; Britton, BJ; Wood, WG; Padgham, C; Carruthers, M:
Effects of ß-adrenergic blockade on plasma catecholamines in exercise.
Nature, Vol 248, pp 531–533, April 1974

Kindermann, W; Schmitt, WM; Biro, G; Schnabel, A:
Metabolismus und hormonelles Verhalten bei Körperarbeit unter akuter ß-1-Sympathikolyse.
Z. Kardiologie, 70 (5) 406–412, 1981

Kyetnansky, R; Kopin, IJ; Saavedra, JM:
Changes in epinephrine in individual hypothalamic nuclei after immobilization stress.
Brain Res. 155:387–390, 1978

Kyetnansky, R; Weise, VK; Kopin, IJ:
The origins of plasma epinephrine, norepinephrine and dopamine levels in stressed rats.
Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Usdin (ed.) pp 684–686, 1979

Laborit, H:
On the mechanism of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal reaction to changes in the environment (the "alarm reaction")
Resuscitation 5, pp 19–30, 1976

Lader, M:
The peripheral and central role of the catecholamines in the mechanisms of anxiety.
Int. Pharmacopsychiat. 9:125–137, 1974

Lahti, RA; Barsuhn, C:
The effect of minor tranquilizers on stress-induced increases in rat plasma corticosteroids.
Psychopharmacologia 35:215–220, 1974

Lake, ChR; Ziegler, MG; Kopin, IJ:
Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man.
Life Sciences, Vol 18, pp 1315–1326, 1976

LeFur, G; Guilloux, F; Mitrani, N; Mizoule, J; Uzan, A:
Relationships between plasma corticosteroids and benzodiazepines in stress.
J. Pharamcol. Exp. Therap., Vol 211, No 2, pp 305–308, 1979

Levi, L:
Stress and distress in response to psychosocial stimuli.
Laboratory and real life studies on sympathoadrenomedullary and related reactions.
Acta Medica Scandinavica, Suppl. 528, pp 33–46, 1972

Lundberg, U & Frankenhäuser, M:
Psychophysiological reactions to noise as modifical by personal control over stimulus intensity
Biol. Psychol. 6, pp 51–59, 1978

Maling, TJ; Ferrara, A; Mucklow, JC; Reid, JL; Hamilton, CA; Dollery, CT:
Blood pressure and plasma noradrenaline during single highdose ß-adrenoceptor blockade.
Europ. J. Clin. Pharmacol., 15 (6), pp 375–379, 1979

Mason, ST:
Noradrenaline and behavior.
TINS, pp 82–84, March 1979

Mason, ST:
Noradrenaline in the brain: Progress in theories of behavioural function.
Progress in Neurobiology 16:263–303, 1981

Mason, ST; Fibiger, HC:
Noradrenaline, fear and extinction.
Brain Research, 165:47–56, 1979

Mason, ST; Iversen, SD:
Learning in the absence of forebrain noradrenaline.
Nature 258:422–424, 1975

McCarty, R; Kopin, IJ:
Plasma catecholamines and behavior of rats during stress.

Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Usdin (ed) pp 1789-1791, 1979

McCarty, R; Kvetnansky, R; Kopin, IJ:
Plasma catecholamines in Rats: Daily Variations in basal levels and increments in response to stress.
Physiology & Behavior, Vol 26, pp 27-31, 1981

McNaughton, N; Mason, ST:
The neuropsychology and neuropharmacology of the dorsal ascending noradrenergic bundle - a review.
Progress in Neurobiology 14:157-219. 1980

Müller, F:
Beziehungen zwischen biochemischen und physiologischen Meßgrößen unter experimentellem Stress.
Inauguraldissertation, München, LMU, 1979

Pribram, KH; McGuinness, D:
The anatomy of anxiety.
The Behavioral and Brain Sciences, 5:496-498, 1982

Saavedra, JM:
Changes in dopamine, noradrenaline and adrenaline in specific septal and preoptic nuclei after acute immobilization stress.
Neuroendocrinology 35:396-401, 1982

Saavedra, JM; Kvetnansky, R; Kopin, IJ:
Adrenaline, noradrenaline and dopamine levels in specific brain stem areas of acutely immobilized rats.
Brain Res. 160:271-280, 1979

Segal, M:
The noradrenergic innervation of the hippocampus.
In: The reticular formation revisited, ed. J.A. Hobson & M.A.B. Brazier. pp 415-25. New York: Raven Press, 1980

Stone, EA:
Stress and catecholamines.
In: Catecholamines and behavior, ed. A.J. Friedhoff, vol 2, pp 31-72. New York: Plenum Press, 1975

Stone, RA; Kirshner,N; Gunnells, JC; Robinson, RR:
Changes of plasma dopamine-ß-hydroxylase activity and other plasma constituents during the cold pressor test.
Life Sciences, vol 14, No 9, pp 1797-1805, 1974

Sweeney, DR; Maas, JN; Heninger, GR:
State anxiety, physical activity, and urinary 3-methoxy-4-hydroxy-phenethylene glycol excretion.
Arch Gen Psychiatry 35:1418-1423, 1978

Torrellas, A; Guaza, C; Borrell, J; Borrell, S:
Adrenal hormones and brain catecholamines responses to morning and afternoon immobilization stress in rats.
Physiology & Behavior, vol 26, pp 129-133, 1981

Trap-Jensen, J; Carlsen, JE; Hartling, OJ; Svendsen, TL; Tang, M; Christensen, NJ:
Beta-adrenoceptor blockade and psychic stress in man. A comparison of the acute effects of labetalol, metoprolol, pindolol and propranolol on plasma levels of adrenaline and noradrenaline.
Br.J.Clin.Pharmacol. 13 (Suppl.2) pp 391-395, 1982

Turner, P; Granville-Grossman, KL; Smart, JV:
Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety state.
Lancet ii:1316-1318, 1965

Watson, RDS; Hamilton, CA; Jones, DH; Reid, JL; Stallard, TJ; Littler, WA:
Sequential changes in plasma noradrenaline during bicycle exercise.
Clinical Science, 58, 37-43. 1980

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Hippius dafür danken, daß ich die vorliegende Untersuchung an seiner Klinik durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Rolf R. Engel für die außerordentlich große Hilfe und Unterstützung, die er dieser Arbeit von Anfang bis Ende angedeihen ließ. Ebenso bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. N. Birbaumer für die Betreuung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Des weiteren möchte ich mich vielmals bei Frau Sigrid Stahl für die Mitarbeit beim experimentellen Untersuchungsteil sowie bei Herrn Arne Schwarz für die Hilfestellung und Beratung bei der Auswertung bedanken.

LEBENSLAUF UND WISSENSCHAFTLICHER WERDEGANG

14.3.51	geboren in Mindelheim, Kreis Unterallgäu
1971	Abitur an der Marienschule Kaufbeuren
WS 71/72	Studienbeginn an der LMU München, Fächer: Psychologie und Volkswirtschaft
ab SS 72	Studium der Medizin und Psychologie an der LMU
ab WS 74/75	Studium der Medizin an der TU München, der Psychologie an der LMU München
Nov. 77	Psychologiediplom. Diplomarbeit: Spezifitätsprobleme physiologischer Parameter in experimentellen Streßsituationen
Okt. 78	Staatsexamen und Approbation in der Medizin
Juli 79	Promotion Medizin. Thema: Aktivierungsniveau und situative Reagibilität autonomer Funktionen bei schizophrenen Patienten mit paranoid-halluzinatorischem Syndrom
Jan-Dez. 79	Max-Planck-Institut für Psychiatrie, als Stipendiatin in der Neurologischen Abteilung
Jan-Dez. 80	Nervenklinik der Universität München, als Ass. Ärztin tätig
Jan-Okt. 81	Bezirkskrankenhaus Regensburg, als Ärztin tätig
SS 81	Immatrikulation an der Sozialwissenschaftlichen Fakultät der Universität Tübingen im Fach Psychologie
Nov81-Mai83	Nervenklinik der Universität München, als Ass. Ärztin tätig
seit Mai 83	Klinikum Großhadern der Universität München, Neurologische Abteilung, als Ass. Ärztin tätig